

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/003095

International filing date: 18 February 2005 (18.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-045979
Filing date: 23 February 2004 (23.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 07 April 2005 (07.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

18.02.2005

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2004年 2月23日
Date of Application:

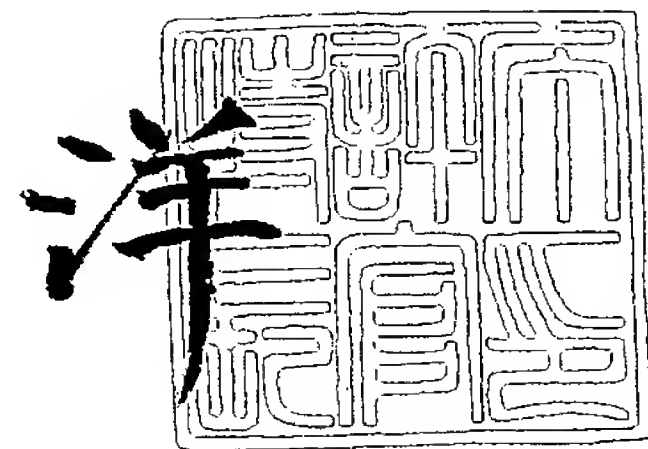
出願番号 特願2004-045979
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP 2004-045979]

出願人 住友製薬株式会社
Applicant(s):

2005年 3月25日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



出証番号 出証特2005-3026723

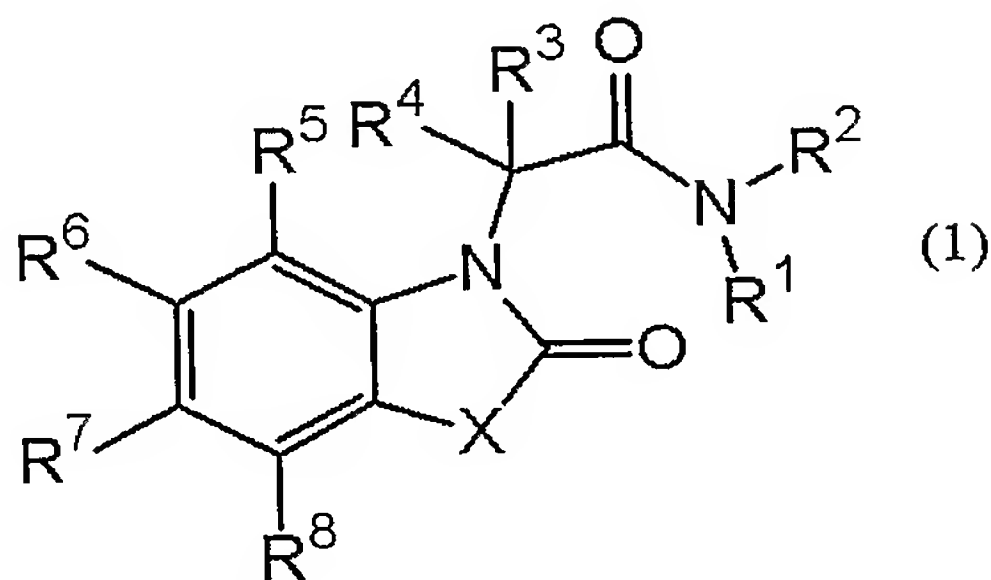
【書類名】 特許願
【整理番号】 133232
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D235/04
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内
 【氏名】 高堂 透
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内
 【氏名】 深谷 孝幸
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内
 【氏名】 小山 功二
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内
 【氏名】 増本 秀治
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内
 【氏名】 藤林 奈保
【特許出願人】
 【識別番号】 000183370
 【氏名又は名称】 住友製薬株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100121588
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 五十部 穰
 【電話番号】 06-6466-5214
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 056546
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 0205876

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (1)

【化 1】



〔式中、 R^1 および R^2 は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、もしくは置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表すか、または R^1 および R^2 は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表す。

R^3 および R^4 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルフィニル基、置換されてもよいアリールスルホニル基、または $-E-A$ で表される基（式中、 E は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^9-$ または $-CO-$ を表し、 A は、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基を表す。 R^9 は水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。）を表す。

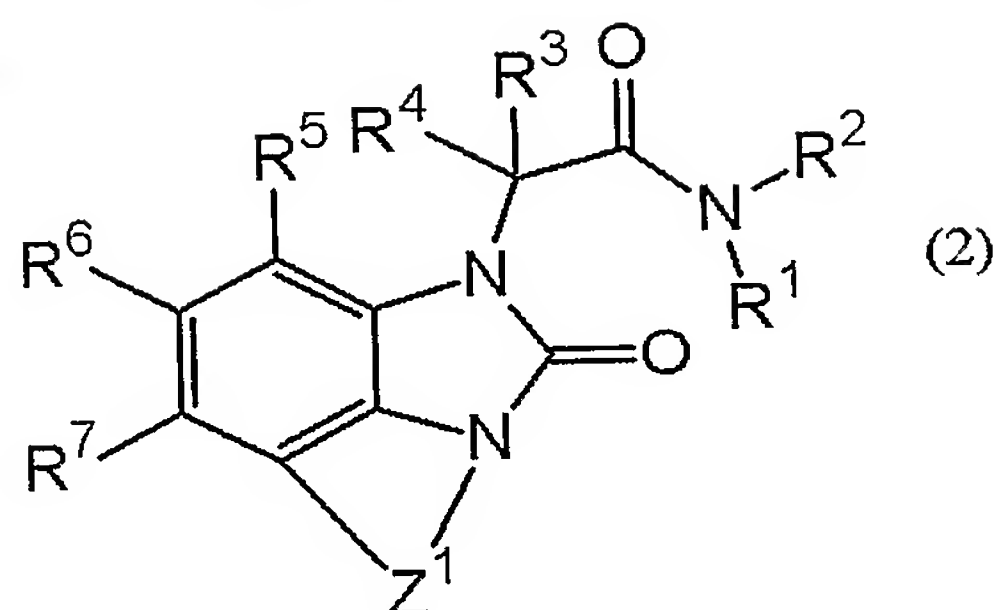
X は、酸素原子、硫黄原子、 NR^{10} 、または $CR^{11}R^{12}$ を表す。

（式中、 R^{10} は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

R^{11} および R^{12} は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子、シアノ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、または置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または R^{11} と R^{12} は、一緒になって、オキソまたは $=NOH$ を表す。）

また、(i) X が NR^{10} のとき、 R^8 と R^{10} が一緒になって、式 (1) は式 (2) :

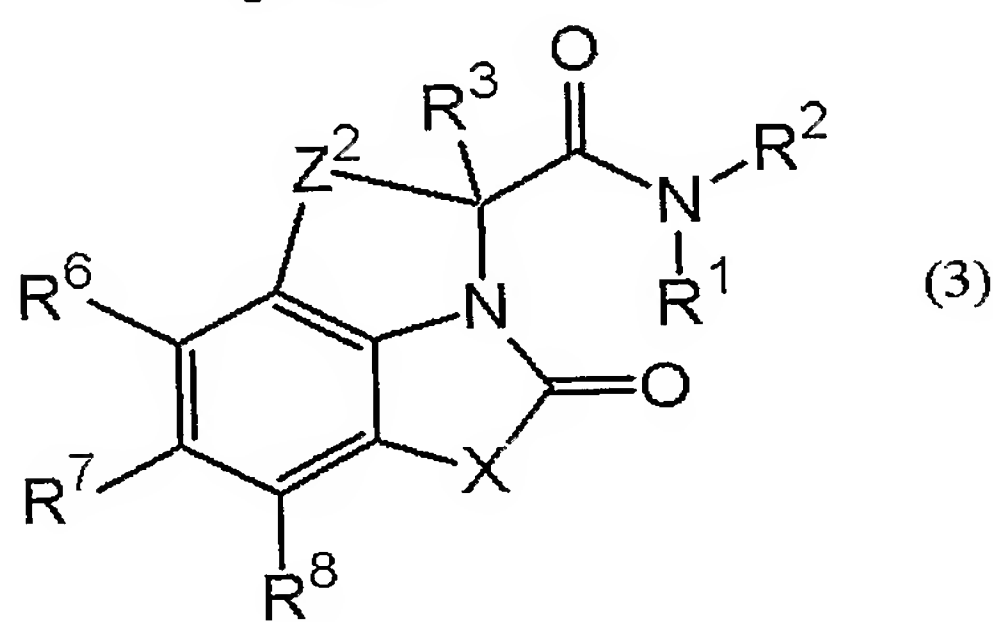
【化 2】



(式中、 Z^1 は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち 1 つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{1\ 3}-$ (式中、 $R^{1\ 3}$ は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。) に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。) を表してもよい。

(ii) R^4 と R^5 が一緒になって、式 (1) は式 (3) :

【化 3】



(式中、 Z^2 は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち 1 つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{1\ 3}-$ (式中、 $R^{1\ 3}$ は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。) に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。) を表してもよい。

ただし、

(1) X が酸素原子または硫黄原子であり、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が全て水素原子であるか、または R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1~2 個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子であり、残りが水素原子である時は、 R^1 および R^2 は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表すことはない。

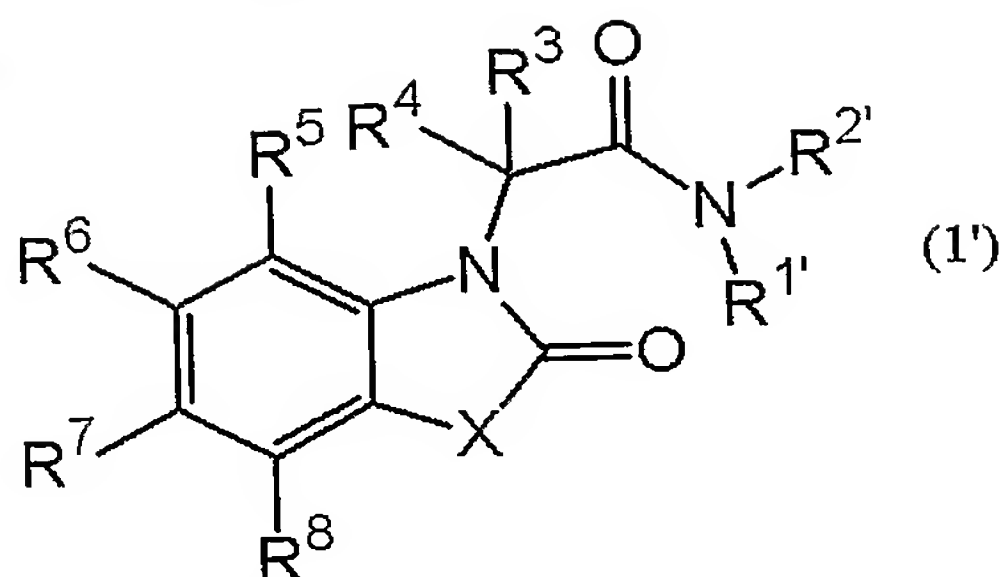
(2) X が $CR^{1\ 1}R^{1\ 2}$ であり、 $R^{1\ 1}$ および $R^{1\ 2}$ がそれぞれ独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基であり、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が全て水素原子であるか、または R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1~2 個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基またはニトロであり、残りが水素原子である時、 R^1 および R^2 は、水素原子もしくは置換されてもよいアルキル基、または R^1 および R^2 は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表すことはない。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を含有する、抗不安または抗うつ治療剤。

【請求項 2】

式 (1')

【化4】



〔式中、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、もしくは置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表すか、または $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、式 (H) 〕

【化5】



(式中、 n は 0 または 1 を表し、 m は 1、2 または 3 を表す。Y は単結合、酸素原子または硫黄原子を表す。Q はメチレン、エチレンまたは置換されてもよい *o*-フェニレン基を表す。) を表す。

R^3 および R^4 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルフィニル基、置換されてもよいアリールスルホニル基、または $-E-A$ で表される基 (式中、E は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^9-$ または $-CO-$ を表し、A は、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基を表す。 R^9 は水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。) を表す。

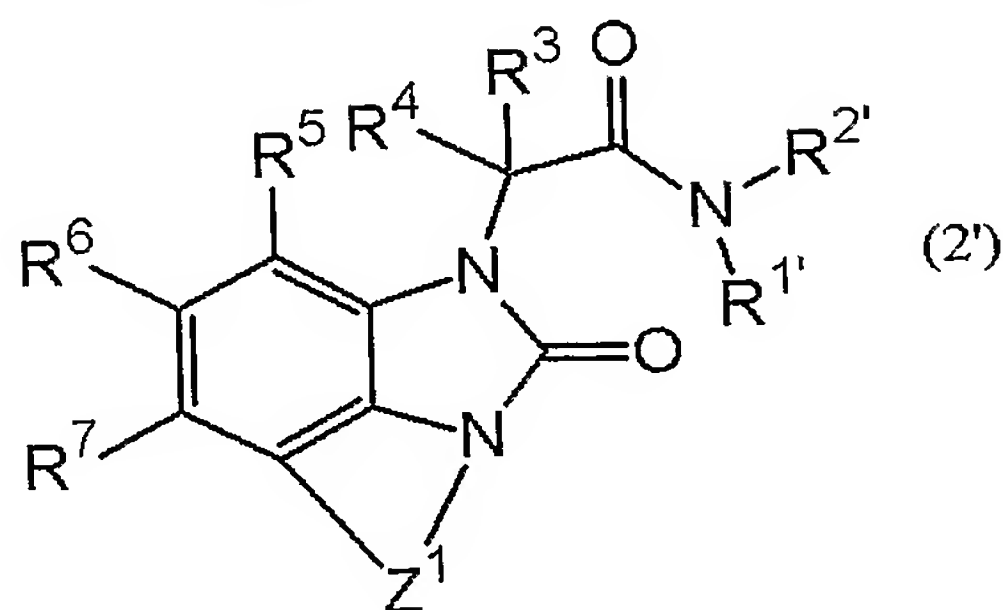
X は、酸素原子、硫黄原子、 NR^{10} 、または $CR^{11}R^{12}$ を表す。

(式中、 R^{10} は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

R^{11} および R^{12} は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子、シアノ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、または置換されてもよいカルバモイル基を表すか、また

は $R^{1'1}$ と $R^{1'2}$ は、一緒になって、オキソまたは $=NOH$ を表す。
 また、(i) X が $NR^{1'0}$ のとき、 R^8 と $R^{1'0}$ が一緒になって、式 (1') は式 (2')

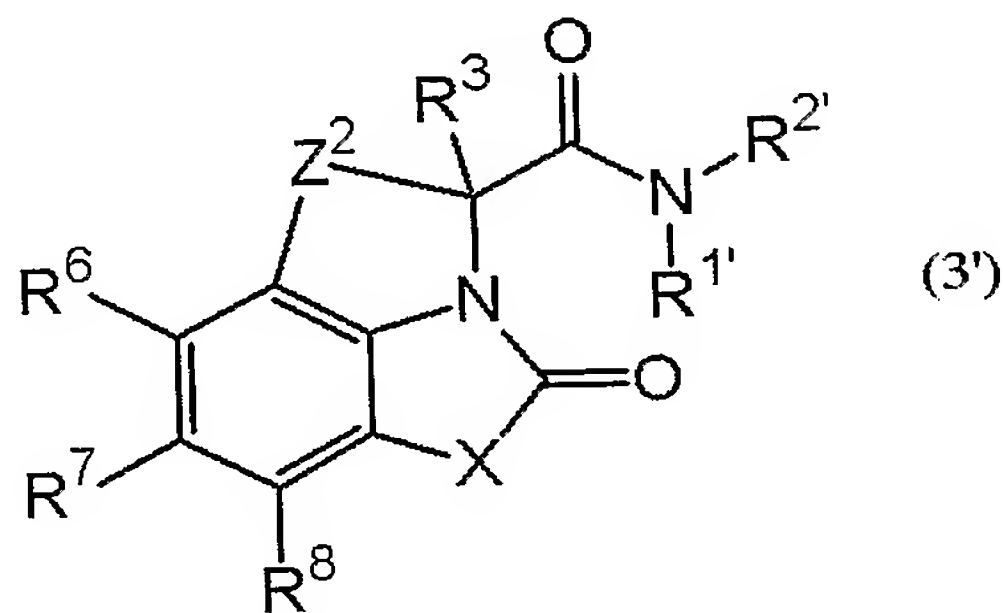
【化6】



(式中、 Z^1 は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{1'3}-$ (式中、 $R^{1'3}$ は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。) に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。) を表してもよい。

(ii) R^4 と R^5 が一緒になって、式 (1') は式 (3') :

【化7】



(式中、 Z^2 は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{1'3}-$ (式中、 $R^{1'3}$ は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。) に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。) を表してもよい。

ただし、前記(i)または(ii)ではない場合においては、

- (1) $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は同時に水素原子を表すことはない。
- (2) $R^{1'}$ または $R^{2'}$ は飽和ヘテロ環基を表すことはない。
- (3) $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、式 (H) を表す時、 Q は置換されてもよい o -フェニレン基を表す。
- (4) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、同時に水素原子を表すことはない。
- (5) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1~2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいピリミジルアミノ基、または置換されてもよいチアゾールであるとき、残りは水素原子ではない。
- (6) X が硫黄原子を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1~2個がそれぞれ独立して、置換されてもよいアルコキシ基、または置換されてもよいアミノ基であるとき、残りは水素原子ではない。
- (7) X が酸素原子を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1~2個がそれぞれ独立して、置換されてもよいアルコキシ基であり、残りが水素原子である時、 $R^{1'}$ または $R^{2'}$ は水素原子ではない。
- (8) X が $NR^{1'0}$ を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1~2個がそれぞれ独立して、置換されてもよいアルコキシ基、シアノ、または置換されてもよいヘテロアリール基であり、残りが水素原子である時、 $R^{1'}$ または $R^{2'}$ は水素原子ではない。

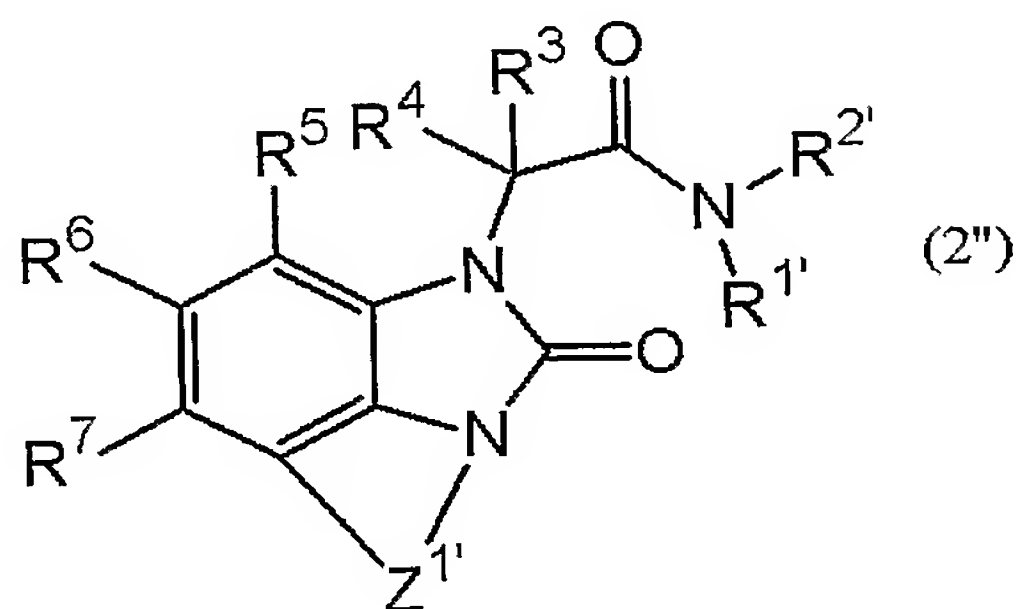
(9) Xが $CR^{11}R^{12}$ を表す時、 R^{11} および R^{12} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表すか、または R^{11} と R^{12} は、一緒になって、オキソまたは $=NOH$ を表し、 $R^{1'}$ または $R^{2'}$ は水素原子ではない。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項3】

Xが NR^{10} であり、 R^8 と R^{10} が一緒になって、式(2'')

【化8】



[式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、請求項2における意義と同義である。 $Z^{1'}$ は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{13}-$ （式中、 R^{13} は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。）に置き換えることができる。]

で表される、請求項2記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項4】

R^5 、 R^6 および R^7 のうち、少なくとも1つが $-E-A$ （式中、EおよびAは、請求項2における意義と同義である。）で表される基である、請求項3記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

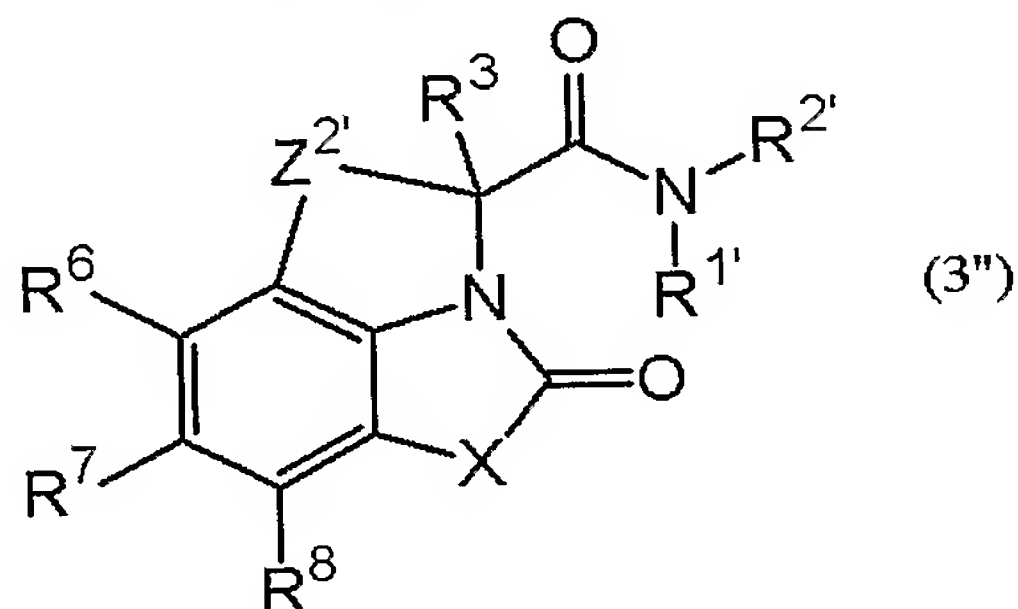
【請求項5】

$Z^{1'}$ が置換されてもよいトリメチレンまたはテトラメチレン（該トリメチレンおよびテトラメチレンの炭素原子のうち1つは酸素原子で置き換えることができる。）である、請求項3または4に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項6】

R^4 と R^5 が一緒になって、式(3'')

【化9】



[式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 およびXは、請求項2における意義と同義である。 $Z^{2'}$ は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子に置き換えることができる。]

で表される、請求項2記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 7】

R^6 、 R^7 および R^8 のうち、少なくとも 1 つが $-E-A$ (式中、 E および A は、請求項 2 における意義と同義である。) で表される基である、請求項 6 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

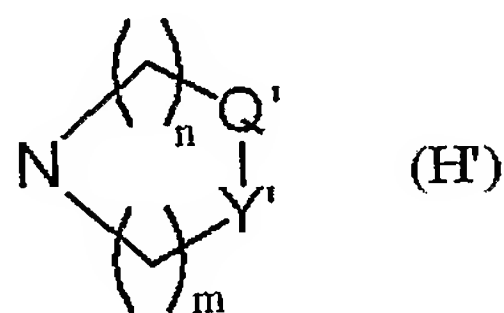
【請求項 8】

$Z^{2'}$ が置換されてもよいエチレンである、請求項 6 または 7 に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 9】

$R^{1'}$ が、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表し、 $R^{2'}$ が置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表すか、または $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、式 (H') :

【化 10】



(式中、 n は 0 または 1 を表し、 m は 1、2 または 3 を表す。 Y' は単結合または酸素原子を表す。 Q' は置換されてもよい o -フェニレン基を表す。) を表し;

R^3 および R^4 が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、または置換されてもよいアルキル基を表し;

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち少なくとも 1 つは、 $-E-A$ で表される基 (式中、 E および A は、請求項 2 における意義と同義である。) である、請求項 2 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 10】

X が、酸素原子または硫黄原子である、請求項 9 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 11】

X が NR^{10} であり、 R^{10} が水素原子または置換されてもよいアルキル基である、請求項 9 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 12】

X が $CR^{11}R^{12}$ であり、 R^{11} および R^{12} が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基である、請求項 9 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 13】

請求項 2 ~ 12 のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項 14】

請求項 2 ~ 12 のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する、抗不安または抗うつ治療剤。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規ヘテロ環化合物

【技術分野】

【0001】

本発明は、ベンゾジアゼピン ω_3 受容体に選択的に作用する新規なヘテロ環化合物からなる医薬品に関する。

【背景技術】

【0002】

従来の抗不安薬は、ベンゾジアゼピン系薬剤と、セロトニン5-HT_{1A}受容体アゴニストや選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）に代表されるセロトニン系薬剤に大別される。ベンゾジアゼピン系薬剤は、即効性があり強い抗不安作用を有する反面、薬物依存形成、過度の鎮静および認知障害などの副作用を示す場合があることが問題となっている。また、不安障害は高い確率でうつ病と併発することが知られているが、ベンゾジアゼピン系薬剤は一般にはうつ病に対して治療効果を発揮しにくいいため、そのような場合の治療効果には限界がある。一方、セロトニン系抗不安薬は、その薬効発現までの服薬期間が長いこと、SSRIにおける性機能障害等の特有の副作用、治療初期の不安増強および治療抵抗性等の問題が存在する。従って、副作用が少なく、かつうつ病にも薬効を有する新しい抗不安薬の創製が望まれている。

ベンゾジアゼピン受容体には、GABA_A受容体複合体上の中枢型ベンゾジアゼピン受容体2種（ベンゾジアゼピン ω_1 およびベンゾジアゼピン ω_2 受容体）とミトコンドリア外膜上の末梢型ベンゾジアゼピン受容体（ベンゾジアゼピン ω_3 受容体）の3つのサブタイプが存在する。ベンゾジアゼピン ω_3 受容体アゴニストは脳内でのニューロステロイド産生を介して間接的にGABA_A受容体機能を調節することで抗不安作用を発現することが報告されている。さらにベンゾジアゼピン ω_3 受容体アゴニストは、ベンゾジアゼピン系薬剤の持つ副作用を示さないことが報告されており、抗うつ作用をも併せ持つことが知られている。したがって、ベンゾジアゼピン ω_3 受容体アゴニストは、副作用が少なく、かつ不安障害・うつ病をはじめとする精神疾患に対して幅広い作用スペクトルを持つ治療薬となりうることが期待される。

一方、上記の抗不安・抗うつ薬としての可能性に加え、ベンゾジアゼピン ω_3 受容体アゴニストが、睡眠障害、けいれん、てんかん、認知機能障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、統合失調症、ニューロパチー、多発性硬化症、脳梗塞、癌、または、高血圧、心筋梗塞などの循環器系疾患、さらには、リウマチ性関節炎などの免疫系疾患等に有用である可能性も指摘されている。

特許文献1および特許文献2には不安関連疾患、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患の治療薬として、特許文献3には痴呆症治療薬として2-アリール-8-オキシジヒドロプリン誘導体が開示されている。特許文献4には不安関連疾患、免疫疾患の治療薬として2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ部分または2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ部分を有する酢酸アミド誘導体が開示されている。

また特許文献5では心臓血管疾患、アレルギーおよび感染症状の予防薬もしくは治療薬、または不安症状の治療薬として4-アミノ-3-カルボキシキノリン類およびナフチリジン類が開示されている。

さらに特許文献6ではニューロペプチドYレセプター拮抗剤としてベンゾチアゾリン誘導体が開示されている。

【0003】

【特許文献1】 国際公開第99/28320号パンフレット

【特許文献2】 特開2001-48882号公報

【特許文献3】 国際公開第02/10167号パンフレット

【特許文献4】 国際公開第96/32383号パンフレット

【特許文献5】 特開平2-32058号公報

【特許文献6】 特開2001-139574号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の課題は、従来のベンゾジアゼピン類では必ずしも満足できる治療効果が得られていない症状（強迫性障害、パニック障害）に対し有効で、かつベンゾジアゼピン類で認められる過度の鎮静あるいは精神依存性などの副作用を示さない不安及びその関連疾患、うつ病、認知機能障害、けいれんなどの中枢性疾患の治療作用及び予防効果を示す、ベンゾジアゼピン ω_3 受容体に高い親和性を有する薬物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは鋭意検討した結果、以下に示す化合物がベンゾジアゼピン ω_3 受容体に対して、選択的かつ高い結合親和性を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。

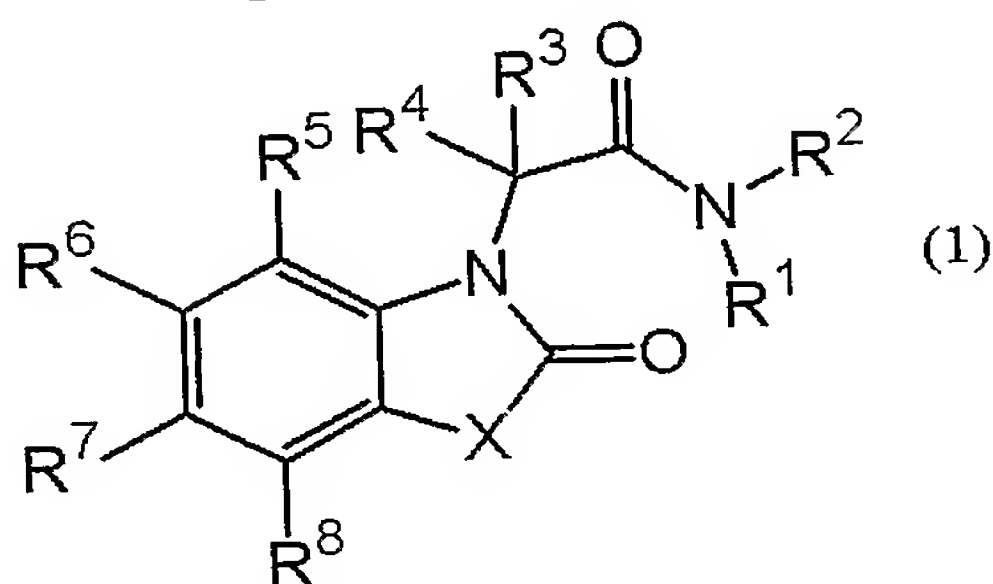
【0006】

すなわち、本発明は：

[1] 式(1)

【0007】

【化1】



[式中、 R^1 および R^2 は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、もしくは置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表すか、または R^1 および R^2 は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表す。

R^3 および R^4 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルフィニル基、置換されてもよいアリールスルホニル基、または $-E-A$ で表される基（式中、 E は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^9-$ または $-CO-$ を表し、 A は、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基を表す。 R^9 は水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。）を表す。

X は、酸素原子、硫黄原子、 NR^{10} 、または $CR^{11}R^{12}$ を表す。

（式中、 R^{10} は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

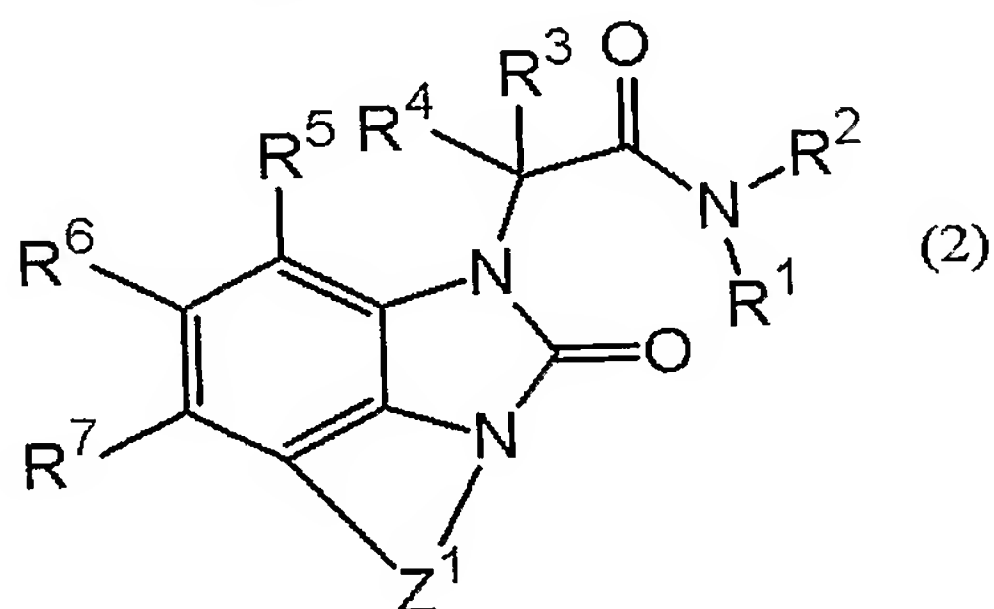
。

R^{11} および R^{12} は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子、シアノ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、または置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または R^{11} と R^{12} は、一緒になって、オキソまたは $=NOH$ を表す。）

また、(i) X が NR^{10} のとき、 R^8 と R^{10} が一緒になって、式 (1) は式 (2) :

【0008】

【化2】

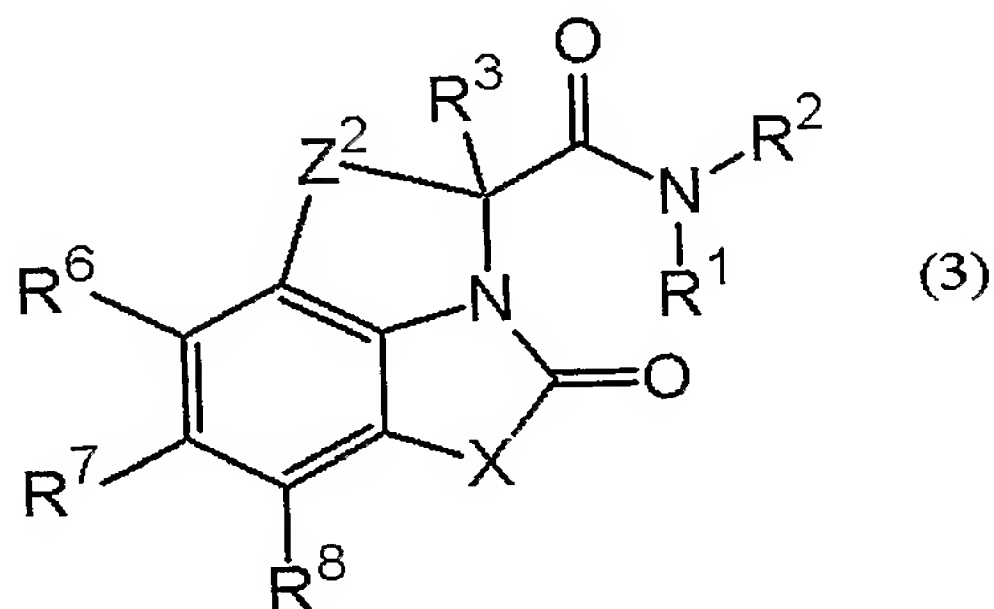


(式中、 Z^1 は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{13}-$ (式中、 R^{13} は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。) に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。) を表してもよい。

(ii) R^4 と R^5 が一緒になって、式 (1) は式 (3) :

【0009】

【化3】



(式中、 Z^2 は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{13}-$ (式中、 R^{13} は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。) に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。) を表してもよい。

ただし、

(1) X が酸素原子または硫黄原子であり、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が全て水素原子であるか、または R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1~2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子であり、残りが水素原子である時は、 R^1 および R^2 は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表すことはない。

(2) X が $CR^{11}R^{12}$ であり、 R^{11} および R^{12} がそれぞれ独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基であり、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が全て水素原子であるか、または R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1~2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基またはニトロであり、残りが水素原子であ

る時、 R^1 および R^2 は、水素原子もしくは置換されてもよいアルキル基、または R^1 および R^2 は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表すことはない。]

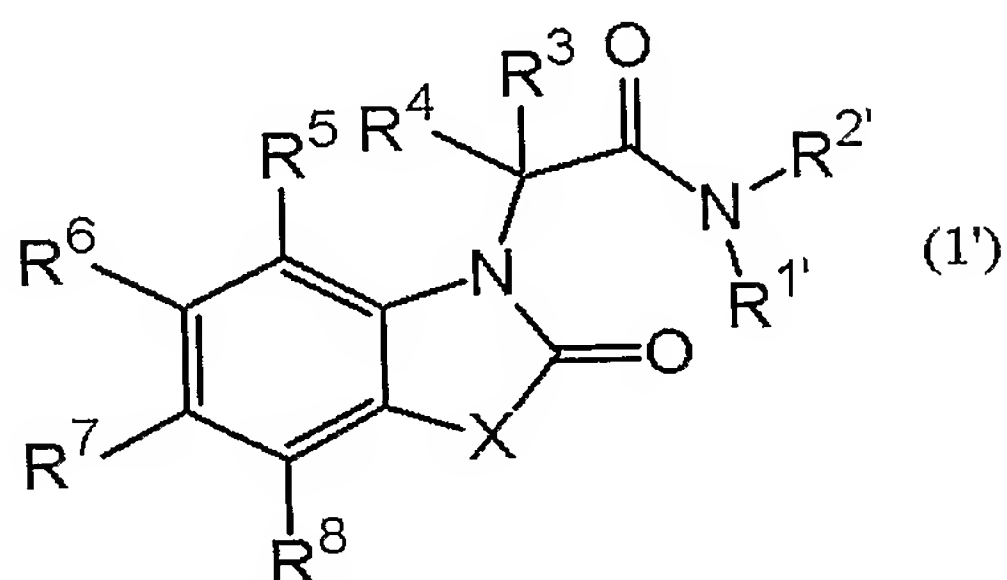
で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を含有する、抗不安または抗うつ治療剤、

【0010】

[2] 式 (1')

【0011】

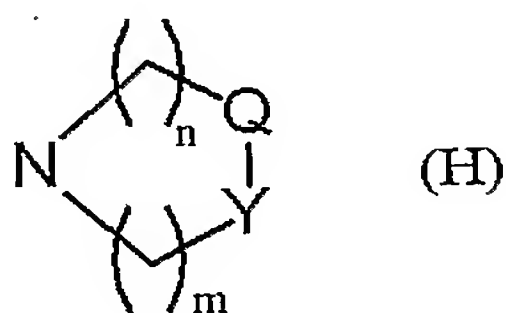
【化4】



[式中、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、もしくは置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表すか、または $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は一緒に置換されてもよい飽和ヘテロ環基と共に、式 (H) :

【0012】

【化5】



(式中、 n は 0 または 1 を表し、 m は 1、2 または 3 を表す。Y は単結合、酸素原子または硫黄原子を表す。Q はメチレン、エチレンまたは置換されてもよい *o*-フェニレン基を表す。) を表す。

R^3 および R^4 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルフィニル基、置換されてもよいアリールスルホニル基、または $-E-A$ で表される基 (式中、E は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^9-$ または $-CO-$ を表し、A は、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基を表す。 R^9 は水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。) を表す。

X は、酸素原子、硫黄原子、 NR^{10} 、または $CR^{11}R^{12}$ を表す。

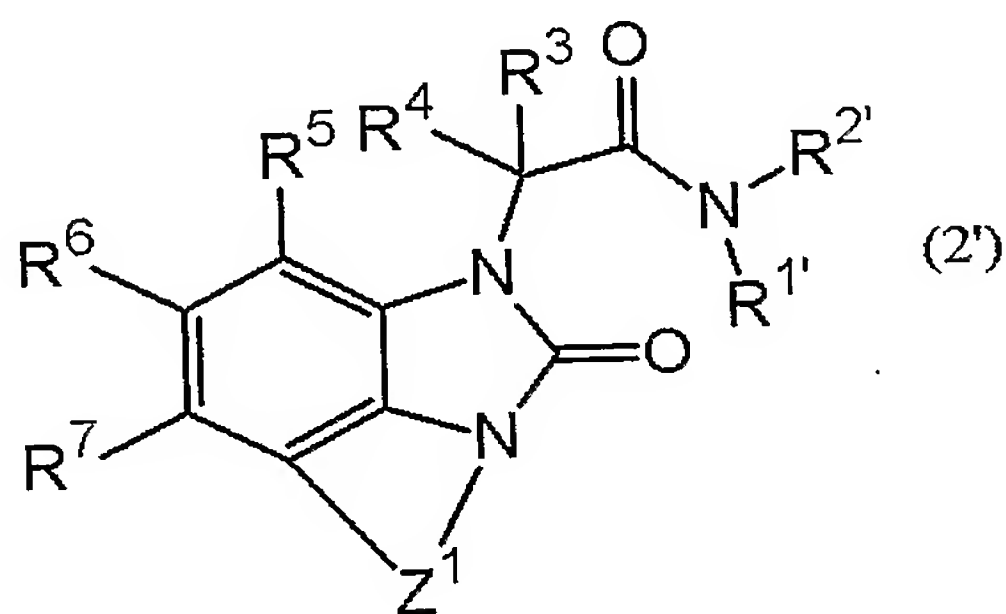
(式中、 R^{10} は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロア

ルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

R^{11} および R^{12} は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子、シアノ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、または置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または R^{11} と R^{12} は、一緒になって、オキソまたは $=NOH$ を表す。）

また、(i) X が NR^{10} のとき、 R^8 と R^{10} が一緒になって、式 (1') は式 (2') :

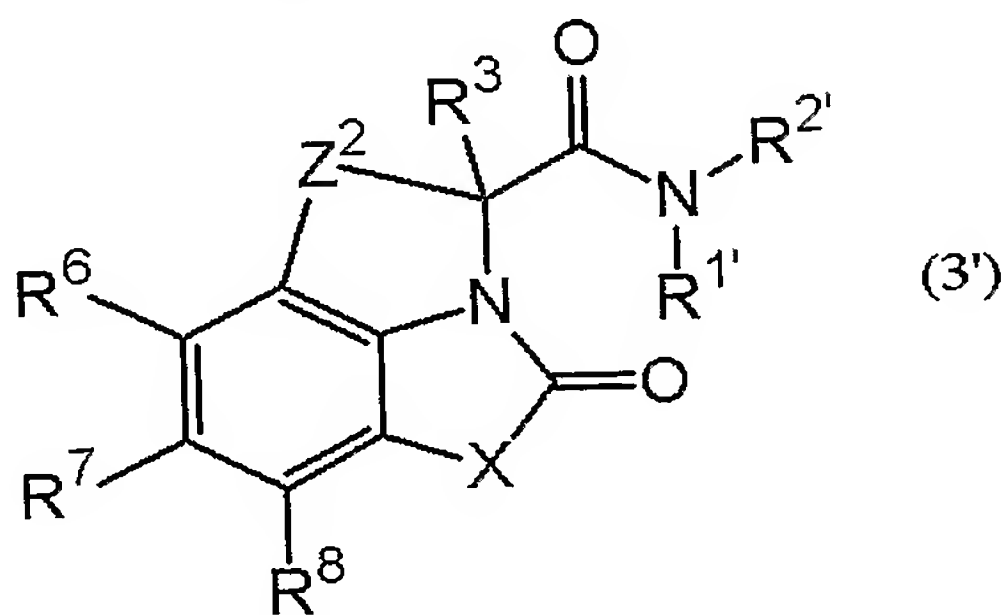
【0013】
【化6】



(式中、 Z^1 は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{13}-$ (式中、 R^{13} は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。) に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。) を表してもよい。

(ii) R^4 と R^5 が一緒になって、式 (1') は式 (3') :

【0014】
【化7】



(式中、 Z^2 は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{13}-$ (式中、 R^{13} は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。) に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。) を表してもよい。

ただし、前記(i)または(ii)ではない場合においては、

- (1) $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は同時に水素原子を表すことはない。
- (2) $R^{1'}$ または $R^{2'}$ は飽和ヘテロ環基を表すことはない。
- (3) $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、式 (H) を表す時、 Q は置換されてもよい o -フェニレン基を表す。
- (4) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、同時に水素原子を表すことはない。
- (5) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1~2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子

、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいピリミジルアミノ基、または置換されてもよいチアゾールであるとき、残りは水素原子ではない。

(6) Xが硫黄原子を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、置換されてもよいアルコキシ基、または置換されてもよいアミノ基であるとき、残りは水素原子ではない。

(7) Xが酸素原子を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、置換されてもよいアルコキシ基であり、残りが水素原子である時、 $R^{1'}$ または $R^{2'}$ は水素原子ではない。

(8) Xが NR^{10} を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、1～2個がそれぞれ独立して、置換されてもよいアルコキシ基、シアノ、または置換されてもよいヘテロアリール基であり、残りが水素原子である時、 $R^{1'}$ または $R^{2'}$ は水素原子ではない。

(9) Xが $CR^{11}R^{12}$ を表す時、 R^{11} および R^{12} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表すか、または R^{11} と R^{12} は、一緒になって、オキソまたは $=NOH$ を表し、 $R^{1'}$ または $R^{2'}$ は水素原子ではない。]

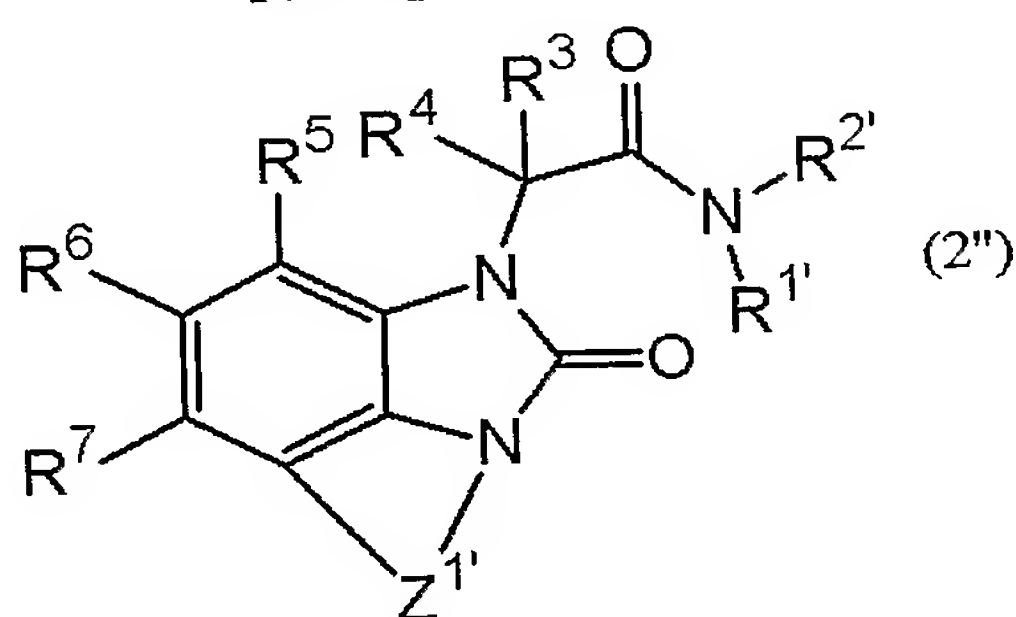
で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

【0015】

[3] Xが NR^{10} であり、 R^8 と R^{10} が一緒になって、式 (2'')

【0016】

【化8】



[式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、[2]における意義と同義である。 $Z^{1'}$ は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{13}-$ (式中、 R^{13} は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。)に置き換えることができる。]

で表される、[2]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

【0017】

[4] R^5 、 R^6 および R^7 のうち、少なくとも1つが $-E-A$ (式中、EおよびAは、[2]における意義と同義である。)で表される基である、[3]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

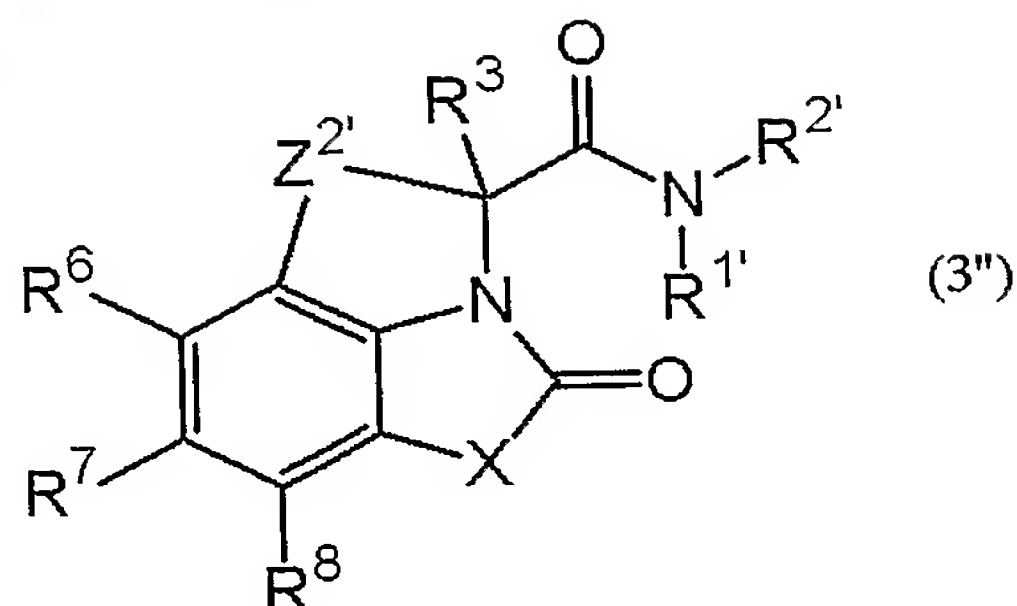
[5] $Z^{1'}$ が置換されてもよいトリメチレンまたはテトラメチレン (該トリメチレンおよびテトラメチレンの炭素原子のうち1つは酸素原子で置き換えることができる。)である、[3]または[4]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

【0018】

[6] R^4 と R^5 が一緒になって、式 (3'')

【0019】

【化9】



〔式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および X は、〔2〕における意義と同義である。 $Z^{2'}$ は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子に置き換えることができる。〕
で表される、〔2〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

【0020】

〔7〕 R^6 、 R^7 および R^8 のうち、少なくとも1つが $-E-A$ (式中、 E および A は、〔2〕における意義と同義である。) で表される基である、〔6〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

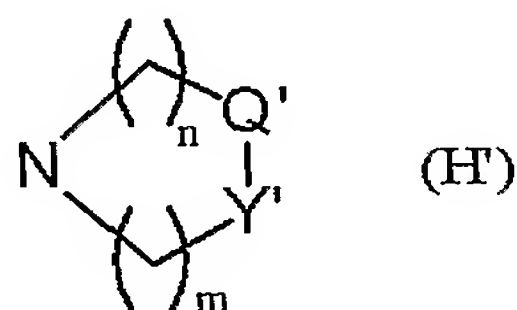
〔8〕 $Z^{2'}$ が置換されてもよいエチレンである、〔6〕または〔7〕に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

【0021】

〔9〕 $R^{1'}$ が、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表し、 $R^{2'}$ が置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表すか、または $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、式 (H') :

【0022】

【化10】



(式中、 n は0または1を表し、 m は1、2または3を表す。 Y' は単結合または酸素原子を表す。 Q' は置換されてもよい o -フェニレン基を表す。) を表し;

R^3 および R^4 が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、または置換されてもよいアルキル基を表し;

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち少なくとも1つは、 $-E-A$ で表される基 (式中、 E および A は、〔2〕における意義と同義である。) である、〔2〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

【0023】

〔10〕 X が、酸素原子または硫黄原子である、〔9〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

〔11〕 X が NR^{10} であり、 R^{10} が水素原子または置換されてもよいアルキル基である、〔9〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

〔12〕 X が $CR^{11}R^{12}$ であり、 R^{11} および R^{12} が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基である、〔9〕記載

の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

【0024】

[13] [2] ~ [12] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬、および

[14] [2] ~ [12] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する、抗不安または抗うつ治療剤に関する。

【発明の効果】

【0025】

本発明化合物はベンゾジアゼピン ω_3 受容体に対して、選択的かつ高い結合親和性を有することが判明した。従って、本発明により新たなうつおよび不安を含む中枢性疾患の治療および予防剤の提供が可能となった。

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

以下に、本発明をさらに具体的に説明する。

本発明における各々の基の説明は、特に指示した場合を除き、その基が他の基の一部分である場合にも該当する。

なお、本明細書における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、1または複数である。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などが挙げられる。

R^3 および R^4 における好ましいハロゲン原子としては、例えばフッ素原子などが挙げられる。

「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルまたはデシルなどの炭素原子数1から10の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基が挙げられる。好ましいアルキル基としては炭素原子数1から6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基が挙げられる。

「アルケニル基」としては、例えばビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニルまたは1-メチル-1-ブテニルなどのような少なくとも1つの二重結合を有する炭素原子数2から6の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基が挙げられる。好ましいアルケニル基としては炭素原子数3から6の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基が挙げられる。

「アルキニル基」としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニルまたは1-メチル-2-ブチニルなどのような少なくとも1つの三重結合を有する炭素原子数2から6の直鎖状または分枝鎖状アルキニル基が挙げられる。好ましいアルキニル基としては炭素原子数3から6の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基が挙げられる。

「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、またはシクロオクテニルなどのような炭素原子数3から8の飽和または不飽和のシクロアルキル基が挙げられる。好ましいシクロアルキル基としては炭素原子数3から6の飽和または不飽和のシクロアルキル基が挙げられる。

【0027】

「アルコキシ基」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、ノニルオキシ、またはデシルオキシなどの炭素原子数1から10の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられる。好ましいアルコキシ基

としては炭素原子数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられる。

「アルカノイル基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、またはデカノイルなどの炭素原子数 1 から 10 の直鎖状または分枝鎖状のアルカノイル基が挙げられる。好ましいアルカノイル基としては炭素原子数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルカノイル基が挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキソキシカルボニル、ヘプトキシカルボニル、オクトキシカルボニル、ノニルオキシカルボニル、またはデシルオキシカルボニルなどの炭素原子数 2 から 11 の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシカルボニル基が挙げられる。好ましいアルコキシカルボニル基としては炭素原子数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基が挙げられる。

【0028】

「アルキルチオ基」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、イソプロピルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキチルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、またはデシルチオなどの炭素原子数 1 から 10 のアルキルチオ基が挙げられる。好ましいアルキルチオ基としては炭素原子数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を有するアルキルチオ基が挙げられる。

「アルキルスルフィニル基」としては、例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、sec-ブチルスルフィニル、tert-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキチルスルフィニル、ヘプチルスルフィニル、オクチルスルフィニル、ノニルスルフィニル、またはデシルスルフィニルなどの炭素原子数 1 から 10 のアルキルスルフィニル基が挙げられる。好ましいアルキルスルフィニル基としては炭素原子数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を有するアルキルスルフィニル基が挙げられる。

「アルキルスルホニル基」としては、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソプロピルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキチルスルホニル、ヘプチルスルホニル、オクチルスルホニル、ノニルスルホニル、またはデシルスルホニルなどの炭素原子数 1 から 10 のアルキルスルホニル基が挙げられる。好ましいアルキルスルホニル基としては炭素原子数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を有するアルキルスルホニル基が挙げられる。

【0029】

「置換アルキル基」、「置換アルケニル基」、「置換アルキニル基」、「置換アルコキシ基」、「置換シクロアルキル基」、「置換アルカノイル基」、「置換アルコキシカルボニル基」、「置換アルキルチオ基」、「置換アルキルスルフィニル基」および「置換アルキルスルホニル基」における置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、アルコキシ基、シクロアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、またはアリールスルホニル基などが挙げられる。

置換アルキル基および置換アルコキシ基における置換基には、上記の他、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基も挙げられる。

置換シクロアルキル基における置換基には、上記の他、アルキル基も挙げられる。

「置換アルキル基」、「置換アルケニル基」、「置換アルキニル基」、「置換アルコキシ基」、「置換シクロアルキル基」、「置換アルカノイル基」、「置換アルコキシカルボニル基」、「置換アルキルチオ基」、「置換アルキルスルフィニル基」および「置換アル

「キルスルホニル基」における好ましい置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、またはジアルキルアミノ基等が挙げられる。

また、 R^9 、 R^{10} および R^{13} における「置換アルキル基」における好ましい置換基としては、例えばアリール基またはヘテロアリール基等が挙げられる。

【0030】

「アリール基」としては、例えばフェニルまたはナフチルなどの炭素原子数10以下のアリール基が挙げられる。

「ヘテロアリール基」としては、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる1～4個のヘテロ原子を含有する、単環の5または6員の芳香族複素環基または二環の9から10員の芳香族複素環基が挙げられ、具体的には、ピリジル（窒素原子がオキシド化されていてもよい。）、チエニル、フリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、キノリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、インドリル、キナゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリルまたはナフチリジニルなどが挙げられる。好ましいヘテロアリール基としては、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含有する、単環の5または6員の芳香族複素環基が挙げられる。さらに好ましくはピリジルが挙げられる。

「アリールオキシカルボニル基」、「アリールチオ基」、「アリールスルフィニル基」、「アリールスルホニル基」および「ヘテロアリールオキシカルボニル基」におけるアリール部分またはヘテロアリール部分は、前記と同義である。

「置換アリール基」および「置換ヘテロアリール基」における置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、アルキル基（該アルキル基は、例えばハロゲン原子、水酸基またはアミノ基などで置換されていてもよい。）、アルコキシ基（該アルコキシ基は、例えばハロゲン原子などで置換されていてもよい。）、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アミノ基（該アミノ基は、例えば、1つまたは2つのアルキル基、アルカノイル基、またはアルコキシカルボニル基などで置換されていてもよい。）、カルバモイル基、アリール基、アリールオキシ基、アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基などが挙げられる。

また、置換アリール基における置換基には、メチレンジオキシまたはエチレンジオキシなどのアルキレンジオキシ基も挙げられる。

置換アルキル基および置換アルコキシ基における置換基としての置換アリール基および置換ヘテロアリール基における置換基、および「置換アリールオキシカルボニル基」、「置換アリールチオ基」、「置換アリールスルフィニル基」、「置換アリールスルホニル基」、「置換ヘテロアリールオキシカルボニル基」および「置換o-フェニレン基」における置換基としては、前記の「置換アリール基」および「置換ヘテロアリール基」における置換基と同じ基が挙げられる。

R^1 および R^2 における「置換アルキル基」および「置換アルコキシ基」における置換基としての置換アリール基および置換ヘテロアリール基における好ましい置換基、および「置換アリール基」、「置換ヘテロアリール基」、「置換アリールオキシカルボニル基」、「置換アリールチオ基」、「置換アリールスルフィニル基」、「置換アリールスルホニル基」、「置換ヘテロアリールオキシカルボニル基」および「置換o-フェニレン基」における好ましい置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、アルキル基（該アルキル基は、例えばハロゲン原子、水酸基またはアミノ基などで置換されていてもよい。）、アルコキシ基（該アルコキシ基は、例えばハロゲン原子などで置換されていてもよい。）、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基またはアルキレンジオキシ基などが挙げられる。

【0031】

「飽和ヘテロ環基」としては、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる1～4個のヘテロ原子を含有する、単環の5～8員環の飽和ヘテロ環が挙げられ、具体的にはピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンまた

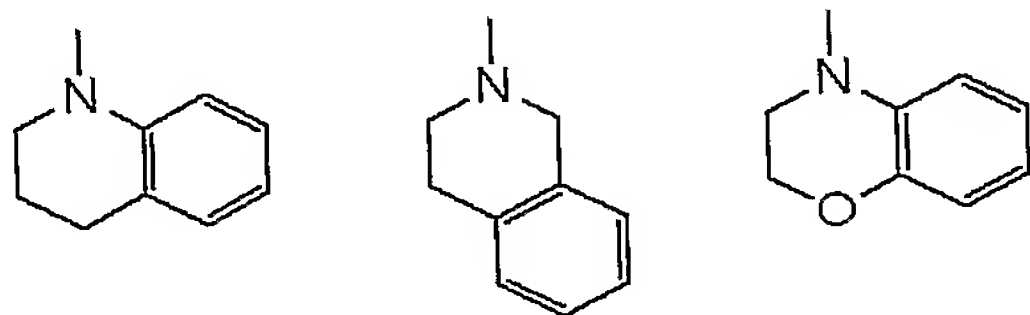
はパーヒドロアゼピンなどが挙げられる。

また、これら飽和ヘテロ環基はベンゼン環が縮環していてもよい。

好ましい飽和ヘテロ環基としては、窒素原子および酸素原子からなる群から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含有する、単環の 5 ~ 6 員環の飽和ヘテロ環または、例えば次式：

【0032】

【化11】



などで表される、飽和ヘテロ環基にベンゼン環が縮環したものが挙げられる。

置換飽和ヘテロ環基における置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、アルキル基（該アルキル基は、例えばハロゲン原子または水酸基などで置換されていてもよい。）またはアルコキシ基（該アルコキシ基は、例えばハロゲン原子などで置換されていてもよい。）などが挙げられる。

【0033】

「置換アミノ基」における置換基としては、例えばアルキル基、アリール基で置換されてもよいアルキル基、アリール基、アルカノイル基またはアリールカルボニル基などが挙げられる。

「置換カルバモイル基」および「置換スルファモイル基」における置換基としては、例えばアルキル基、アリール基で置換されてもよいアルキル基、またはアリール基などが挙げられる。

【0034】

「アルキレン基」としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンまたはペンタメチレンなどの炭素数 1 から 5 のアルキレン基が挙げられ、炭素原子のうち一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{13}-$ （式中、 R^{13} は、例えば水素原子または置換されてもよいアルキル基などを表す。）で置き換えられてもよい。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。

Z^1 および $Z^{1'}$ における好ましいアルキレン基としては、炭素数 3 から 4 のアルキレン基、または炭素数 2 または 3 で 1 つの酸素原子が含まれるアルキレン基が挙げられる。

Z^2 および $Z^{2'}$ における好ましいアルキレン基としては炭素数 2 から 3 のアルキレン基が挙げられる。

「置換されてもよいアルキレン基」における置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、アルキル基（該アルキル基は、例えば水酸基またはハロゲン原子などで置換されていてもよい。）、アルコキシ基（該アルコキシ基は、例えばハロゲン原子などで置換されていてもよい。）、アミノ基、アルキルアミノ基、またはジアルキルアミノ基などが挙げられる。

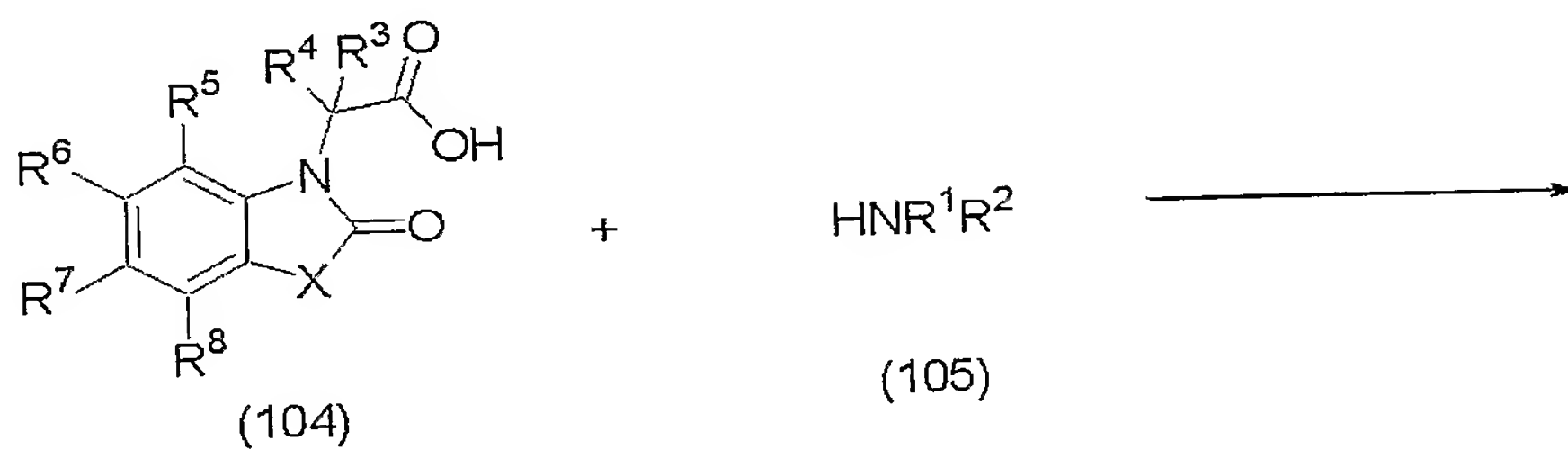
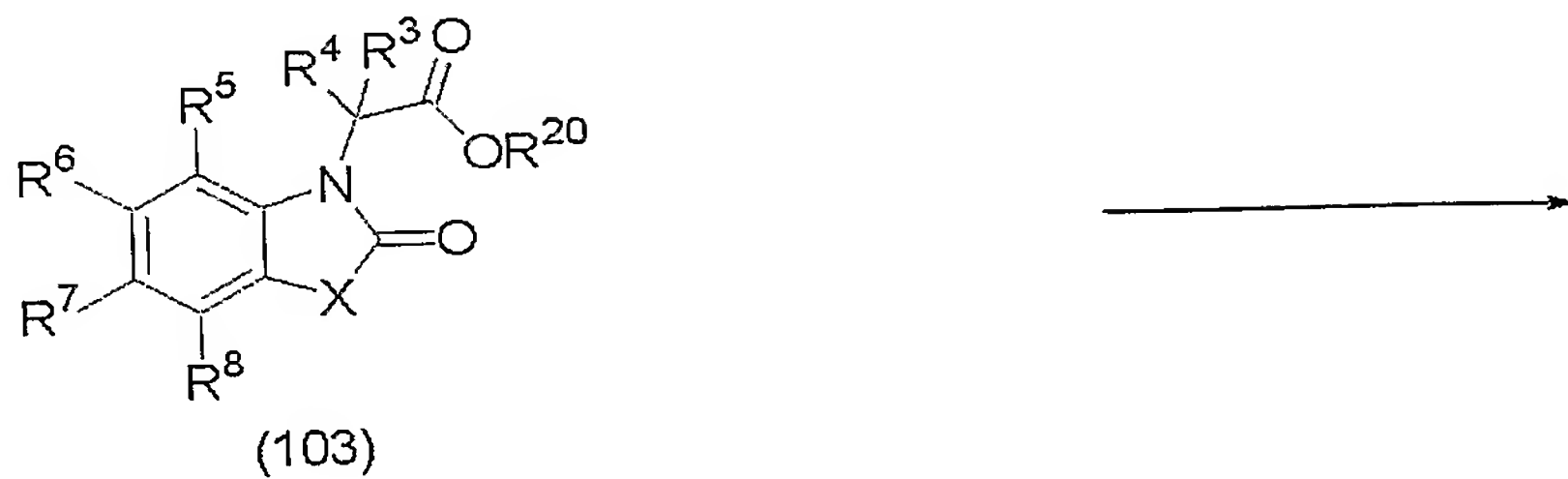
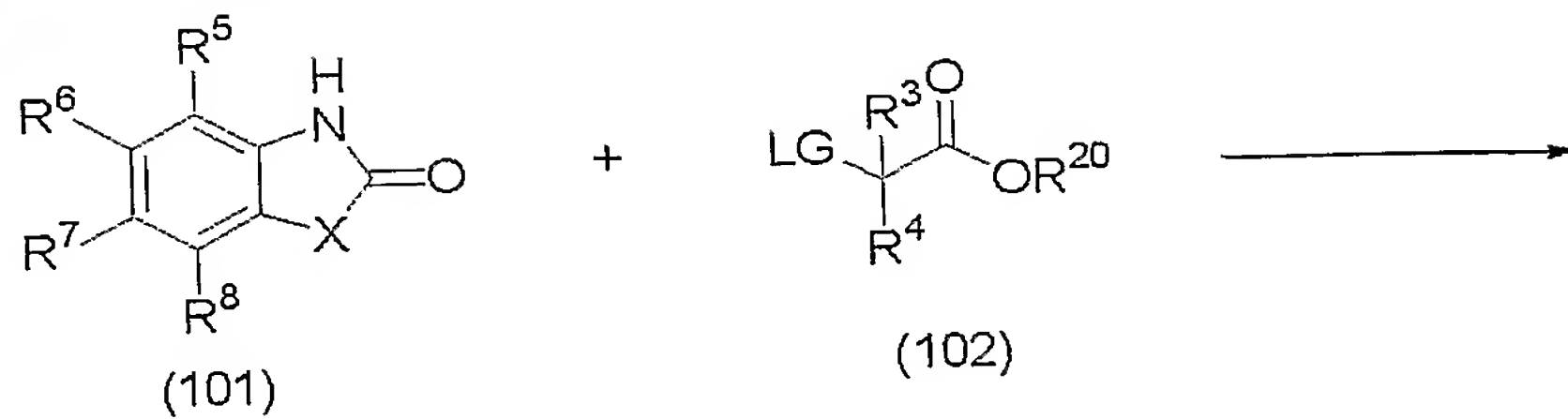
【0035】

本発明化合物（1）またはその薬学上許容される塩は、例えば以下の方法によって製造することができる。

製造法 1

【0036】

【化12】



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ およびXは前記のとおりであり、LGは脱離基（例えば塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などのハロゲン原子、アセトキシなどのアシルオキシ基、またはトシルオキシまたはメシルオキシなどのスルホニルオキシ基など）を表し、R²⁰はアルキル基（例えばメチル、エチルまたはn-ブチルなど）を表す。）

工程1（アルキル化）

化合物(101)またはその塩を化合物(102)またはその塩と反応させることにより、中間体(103)を製造することができる。反応は、必要により塩基の存在下、また、場合により相間移動触媒の存在下、適当な不活性溶媒中で約-20℃～用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、10分間～48時間反応させることにより行うことができる。

塩基としては、例えばトリエチルアミンまたはピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムまたは水素化ナトリウム等の無機塩基、またはナトリウムメトキシドまたはカリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

相間移動触媒としては、例えば硫酸水素テトラブチルアンモニウムなどが挙げられる。

不活性溶媒としては、例えばアセトニトリルや、クロロホルムまたはジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼンまたはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノールまたは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、またはN,N-ジメ

チルホルムアミド、N-メチルピロリドンまたはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

工程 2 (加水分解)

中間体 (103) を加水分解することで中間体 (104) を製造できる。反応は、適当な溶媒中で酸性または塩基性条件下、約 0℃～用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、10 分間～48 時間反応させることにより行うことができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノールのようなアルコール系溶媒、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、水、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、例えば塩酸または硫酸等の鉱酸、またはギ酸、酢酸、プロピオン酸またはシュウ酸等の有機酸等が挙げられる。塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム等の水酸化アルカリ、または炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム等の炭酸アルカリ等が挙げられる。

工程 3 (縮合)

中間体 (104) またはその塩を化合物 (105) またはその塩と反応させてアミド結合を形成させることにより、化合物 (1) を製造することができる。このアミド結合形成反応は、塩化チオニルまたはオキサリルクロライド等を用いる酸クロライド法、対応する酸無水物を用いる酸無水物法、クロロ炭酸エステル等を用いる混合酸無水物法、またはジシクロヘキシルカルボジイミドまたはカルボニルジイミダゾール等の縮合剤を用いる方法などの通常の方法を用いて行うことができる。

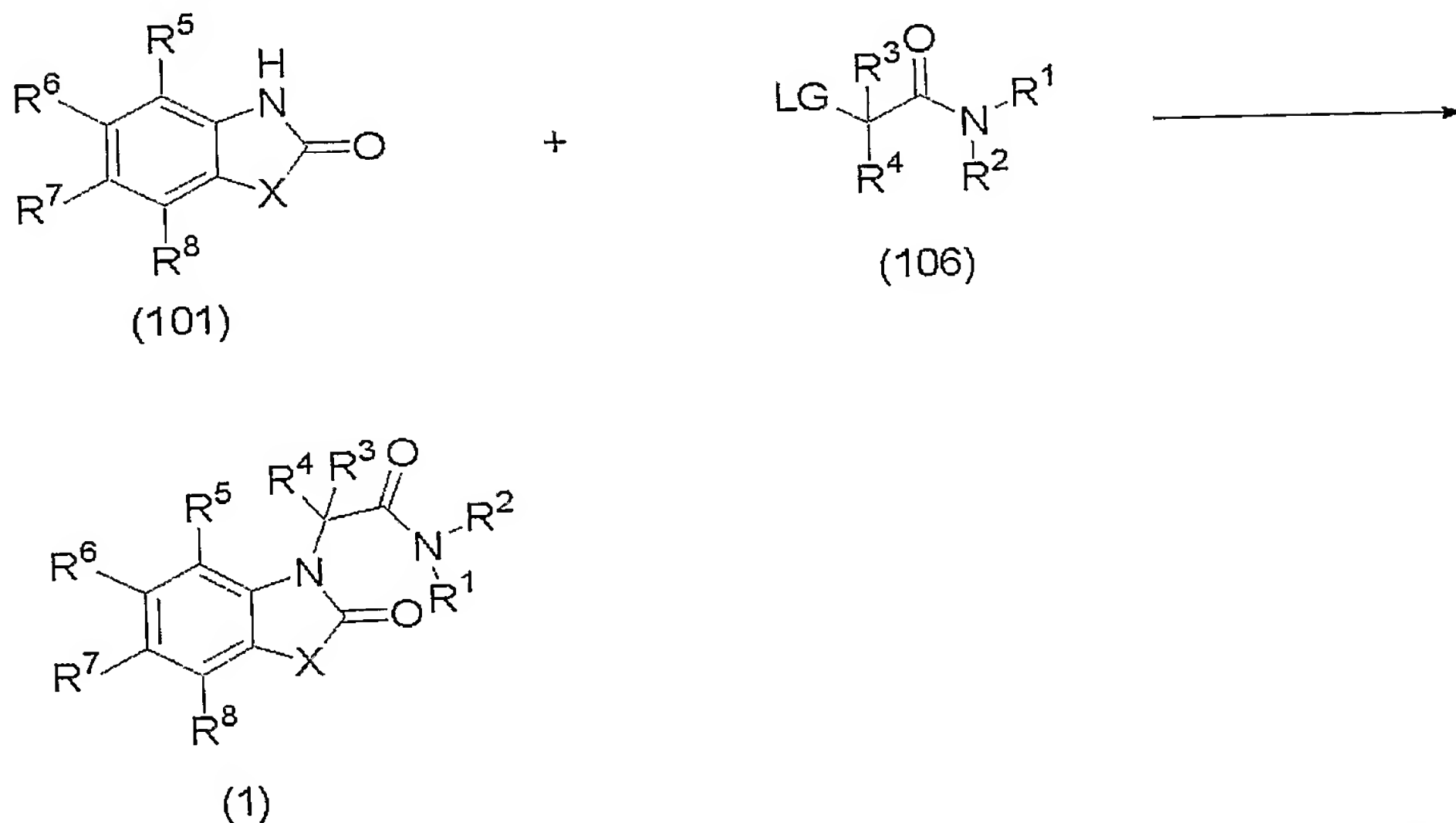
【0037】

本発明化合物 (1) またはその薬学上許容される塩は、例えば以下の方法によっても製造することができる。

製造法 2 (アルキル化)

【0038】

【化 13】



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ および X は前記のとおりであり、LG は製造法 1 記載と同義である。)

化合物 (101) またはその塩を化合物 (106) またはその塩と反応させることにより、化合物 (1) を製造することができる。反応は、必要により塩基の存在下、また、場合により相間移動触媒の存在下、適当な不活性溶媒中で約 -20℃～用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、10 分間～48 時間反応させることにより行うことができる。

塩基、相間移動触媒および不活性溶媒としては前述 (製造例 1-工程 1) のものが挙げられる。

【0039】

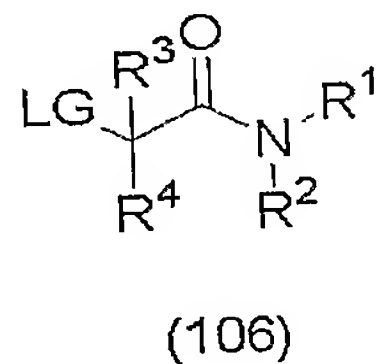
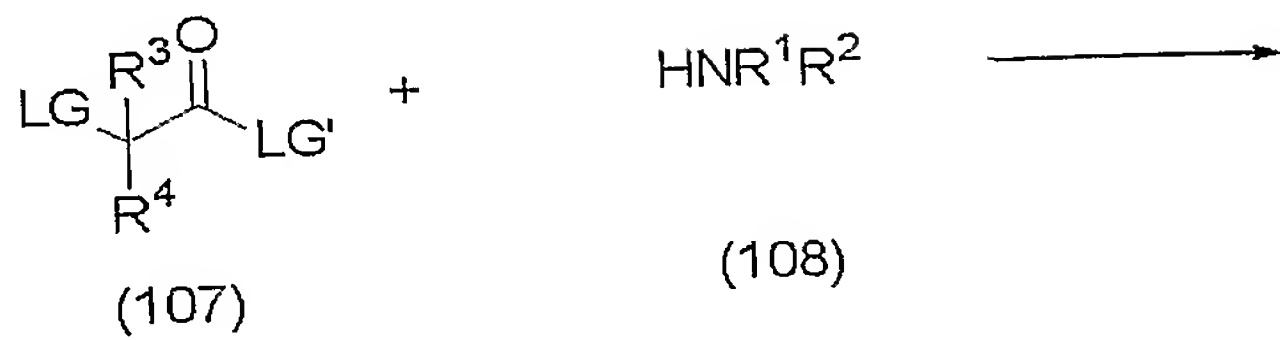
前掲の化合物 (106) またはその塩は、例えば以下の方法によっても製造することができる。

できる。

製造法 3

【0040】

【化14】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記のとおりであり、 LG は製造法1記載と同義であり、 LG' は脱離基 (例えば塩素原子または臭素原子などのハロゲン原子など) を表す。)

化合物 (107) またはその塩を化合物 (108) またはその塩と反応させることにより、化合物 (106) を製造することができる。反応は、必要により塩基の存在下適当な不活性溶媒中、約 -20°C ~ 用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、10分間~48時間反応させることにより行うことができる。

塩基および不活性溶媒としては前述 (製造例1-工程1) のものが挙げられる。

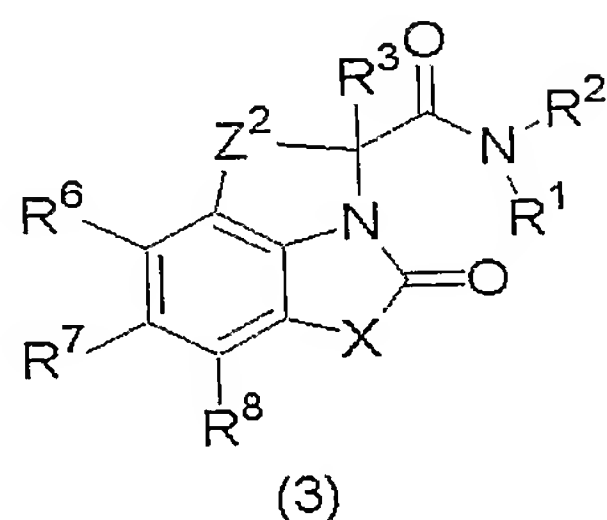
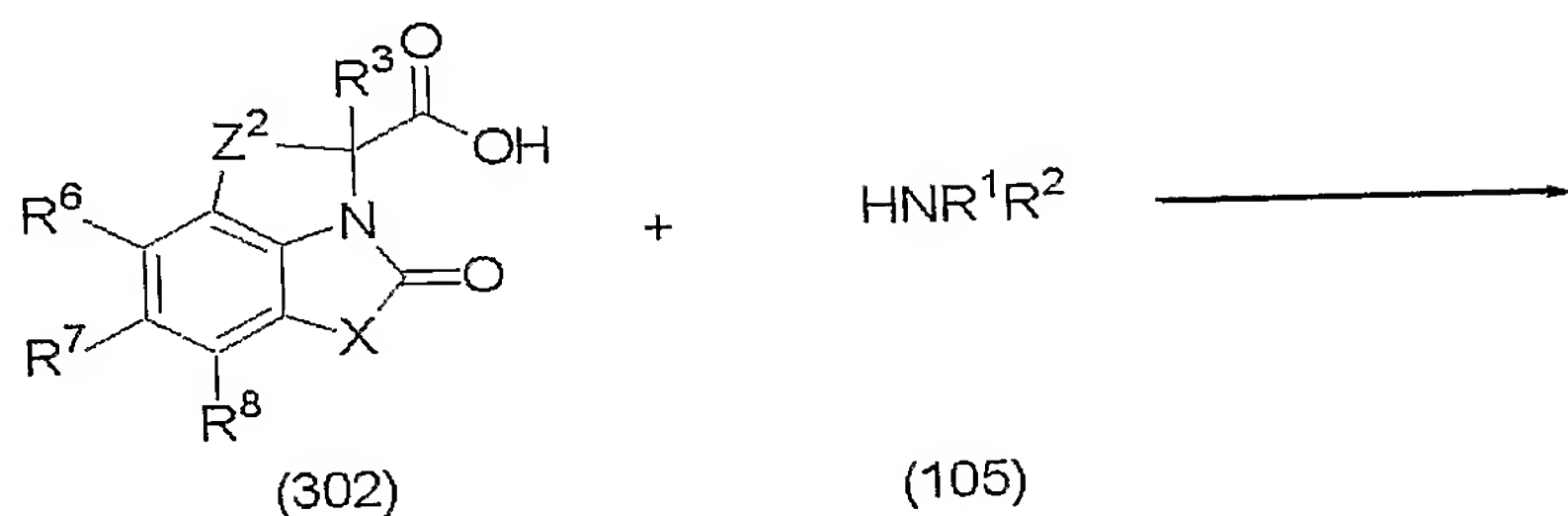
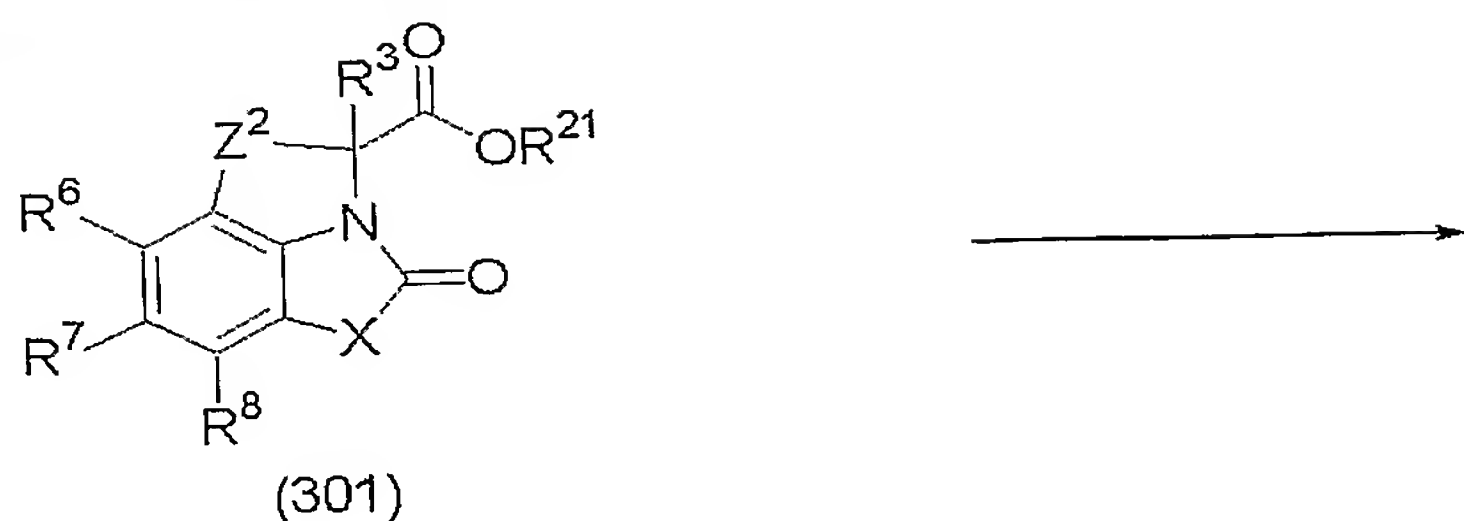
【0041】

本発明化合物 (3) またはその薬学上許容される塩は、例えば以下の方法によって製造することができる。

製造法 4

【0042】

【化15】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 X および Z^2 は、前記のとおりであり、 R^{21} はアルキル基（例えばメチル、エチルまたはn-ブチルなど）を表す。)

工程1（加水分解）

化合物（301）を加水分解することで中間体（302）を製造できる。反応は、適当な溶媒中で酸性または塩基性条件下、約0℃～用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、10分間～48時間反応させることにより行うことができる。溶媒、酸および塩基としては、前述（製造例1－工程2）のものが挙げられる。

工程2（縮合）

中間体（302）またはその塩を化合物（105）またはその塩と反応させてアミド結合を形成させることにより、化合物（3）を製造することができる。このアミド結合形成反応としては製造例1－工程3で挙げたような通常の方法を用いて行うことができる。

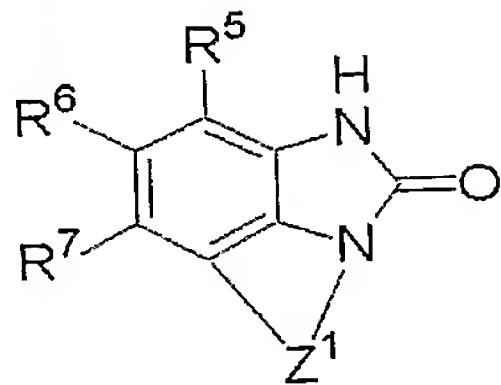
【0043】

中間体の製法

化合物（101）のうち、 X が NR^{10} を表し、 R^8 と R^{10} が、一緒になって、式（201）

【0044】

【化 16】



(201)

(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および Z^1 は、前記のとおりである。) を表す化合物、ならびに化合物 (301) は、文献 (J. Org. Chem., (1997), 62, 6582-6587 および J. Med. Chem., (1997), 40, 639-646) に記載の方法もしくはそれに準じた方法に従って合成することができる。さらに、化合物 (101) のうち X が酸素原子を表す化合物については、文献 (J. Heterocyclic Chem., (1991), 28, 933-937) 記載の方法もしくはそれに準じた方法、X が硫黄原子を表す化合物については、文献 (J. Heterocyclic Chem., (1988), 25, 1183-1190) 記載の方法もしくはそれに準じた方法、X が NR^{10} を表す化合物については、文献 (Synthesis, (2001), 541-543) 記載の方法もしくはそれに準じた方法、X が $CR^{11}R^{12}$ を表す化合物については、文献 (Tetrahedron Lett., (1979), 31, 2857-2860 および Tetrahedron Lett., (2002), 43, 193-195) 記載の方法もしくはそれに準じた方法に従って合成することができる。

【0045】

また、前記式 (1) の化合物において、官能基を適宜変換することによって、式 (1) の別の化合物としてもよい。官能基の変換は、通常行われる一般的方法 (例えば、Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, (1989) 等を参照。) によって行うことができる。

【0046】

本明細書を通じて、保護基、縮合剤などは、この技術分野において慣用されている IUPAC-IUB (生化学命名委員会) による略号で表わすことがある。

出発化合物および目的化合物の好適な塩および医薬として許容しうる塩は、慣用の無毒性塩であり、それらとしては、有機酸塩 (例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、蟻酸塩またはトルエンスルホン酸塩など) および無機酸塩 (例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、よう化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩または燐酸塩など) のような酸付加塩、アミノ酸 (例えばアルギニン、アスパラギン酸またはグルタミン酸など) との塩、アルカリ金属塩 (例えばナトリウム塩またはカリウム塩など) およびアルカリ土類金属塩 (例えばカルシウム塩またはマグネシウム塩など) などの金属塩、アンモニウム塩、または有機塩基塩 (例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩または N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など) などの他、当業者が適宜選択することができる。

【0047】

上記において説明した製造法において、反応点以外の何れかの官能基が説明した反応条件下で変化するかまたは説明した方法を実施するのに不適切な場合は、反応点以外を保護し、反応させた後、脱保護することにより目的化合物を得ることができる。保護基としては、文献 (例えば Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc., (1981) 等) に記載されているような通常の保護基を用いることができ、更に具体的には、アミンの保護基としてはエトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチルまたはベンジル等を、また水酸基の保護基としてはトリアルキシルシリル、アセチルまたはベンジル等をあげることができる。

保護基の導入および脱離は、有機合成化学で常用される方法 (例えば、上記の Protecti

ve Groups in Organic Synthesis参照) またはそれらに準じた方法により行うことができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

【0048】

本発明化合物(1)の中には、互変異性体が存在し得るものがあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

本発明化合物(1)の薬学上許容される塩を取得したい時は、化合物(1)が薬学上許容される塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。また、化合物(1)およびその薬学上許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。本発明化合物(1)には、不斉炭素原子にもとづく1個以上の立体異性体が包含されうる場合があるが、かかる異性体およびそれらの混合物はすべてこの発明の範囲に包含される。

【0049】

さらに本発明の範囲には本発明化合物(1)のプロドラッグも含まれる。本発明においてプロドラッグとは、生体内で酸加水分解により、あるいは酵素的に分解されて前記式(1)の化合物を与える誘導体をいう。例えば、前記式(1)の化合物が水酸基やアミノ基、またはカルボキシ基を有する場合は、これらの基を常法に従って修飾してプロドラッグを製造することができる。

例えばカルボキシ基を有する化合物であればそのカルボキシ基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカルボニル基となった化合物、またはアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙げられる。

また、例えばアミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアルカノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボニル基により置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アシロキシメチルアミノ基となった化合物、またはヒドロキシルアミンとなった化合物が挙げられる。

また例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アシル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、またはアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。

これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、そのアルキル基は例えばアルコキシ基等により置換されていてもよい。好ましい例としては、次のものが挙げられる。

例えばカルボキシ基がアルコキシカルボニル基となった化合物についての例としては、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル、またはメトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、2-メトキシエトキシメトキシカルボニルまたはピバロイルオキシメトキシカルボニルなどのアルコキシ基により置換されたアルコキシカルボニルが挙げられる。

【0050】

本発明化合物は、ベンゾジアゼピン ω_3 受容体アゴニスト作用などの薬理作用を有する。それゆえ、不安障害及びその関連疾患、うつ病、認知機能障害またはけいれんなどの中枢性疾患の治療または予防に有用である。

【0051】

医療目的には、本発明の化合物は、局所、経腸、静脈内、筋肉内、吸入、点鼻、関節内、髄腔内、経気管または経眼投与を含めての経口、非経口投与、外用に適した固体状または液状の有機または無機賦形剤などの薬学上許容しうる担体との混合物として医薬製剤の形態で使用できる。該医薬製剤としては、カプセル剤、錠剤、ペレット剤、糖衣錠、散剤

、顆粒剤、坐剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、吸入剤、注射剤、パップ剤、ゲル剤、テープ剤、点眼剤、液剤、シロップ剤、エアゾール剤、懸濁剤、乳剤などの固体、半固体または液体が挙げられる。これらの製剤は通常の方法により製造することができる。所望により、これらの製剤に、助剤、安定剤、湿潤剤ないし乳化剤、緩衝剤、その他慣用の添加剤を加えることができる。

【0052】

本発明化合物の用量は患者の年齢および状態に応じて増減するが、化合物(1)の平均一回量約0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mgおよび1,000mgが、例えば不安障害及びその関連疾患、うつ病、認知機能障害、けいれんといった中枢性疾患に対して有効である。一般には、ヒトに投与する場合、1日当り0.1mg/個体ないし約1,000mg/個体、好ましくは1日当り1mg/個体ないし約100mg/個体の量を投与することができる。

【0053】

以下に実施例および試験例を用いて本発明を詳細に説明するが、本発明は何らこれらに限定されるものではない。なお、本明細書において記載の簡略化のために次の略語を使用することもある。

Me:メチル

Et:エチル

Pr:プロピル

i-Pr:イソプロピル

t-Bu:tert-ブチル

Ph:フェニル

Py:ピリジル

Bn:ベンジル

Boc:tert-ブトキシカルボニル

【実施例1】

【0054】

参考例1

2-アミノ-4-ブロモフェノール

4-ブロモ-2-ニトロフェノール(25.0g, 115mmol)のテトラヒドロフラン(250mL)溶液に5%ロジウム炭素(2.20g)を加え、20-25℃にて4.5時間水素雰囲気下攪拌した。反応後、ロジウム炭素を濾過し溶媒を減圧留去することにより2-アミノ-4-ブロモフェノール(21.6g, 98%)を得た。

IR(cm^{-1}): 1200、1279、1437、1497、2791

【0055】

参考例2

5-ブロモ-1,3-ベンズオキサゾール-2(3H)-オン

2-アミノ-4-ブロモフェノール(3.50g, 18.6mmol)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液に20-25℃で1,1'-カルボニルジイミダゾール(3.62g, 22.3mmol)を加え1.5時間還流した。反応後、反応液を20-25℃まで冷却し2N塩酸水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去することにより5-ブロモ-1,3-ベンズオキサゾール-2(3H)-オン(3.89g, 定量的)を得た。

IR(cm^{-1}): 960、1149、1474、1622、1751

【0056】

参考例3

tert-ブチル(5-ブロモ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)アセテート

5-ブロモ-1,3-ベンズオキサゾール-2(3H)-オン(47.8g, 223mmol)

mmol) のアセトン (400 mL) / ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に 20-25℃で炭酸カリウム (3.28 g, 23.7 mmol)、ブromo酢酸 tert-ブチル (36.3 mL, 246 mmol) を加え、20-25℃にて3時間攪拌した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をヘキサンにて洗浄することで tert-ブチル (5-bromo-2-oxo-1,3-benzoxazolin-3(2H)-yl) アセテート (71.5 g, 98%) を得た。

IR (cm⁻¹) : 1151、1242、1485、1736、1782

【0057】

参考例 4

(5-bromo-2-oxo-1,3-benzoxazolin-3(2H)-yl) 酢酸 tert-ブチル (5-bromo-2-oxo-1,3-benzoxazolin-3(2H)-yl) アセテート (71.5 g, 218 mmol) の1,4-ジオキサン (360 mL) 溶液に20-25℃で4N塩酸 / 1,4-ジオキサン溶液 (340 mL, 1.36 mmol)、酢酸 (360 mL) を加え50℃にて4.5時間攪拌した。反応後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をヘキサンにて洗浄することで (5-bromo-2-oxo-1,3-benzoxazolin-3(2H)-yl) 酢酸 (58.3 g, 98%) を得た。

IR (cm⁻¹) : 1028、1227、1483、1736、2953

【0058】

参考例 5

(2-oxo-5-phenyl-1,3-benzoxazolin-3(2H)-yl) 酢酸 2-アミノ-4-フェニルフェノールを出発原料とし、参考例2~4と同様の方法で (2-oxo-5-phenyl-1,3-benzoxazolin-3(2H)-yl) 酢酸を合成した。

IR (cm⁻¹) : 1030、1241、1483、1728、1763

【0059】

参考例 6

(5-nitro-2-oxo-1,3-benzoxazolin-3(2H)-yl) 酢酸 2-アミノ-4-ニトロフェノールを出発原料とし、参考例2~4と同様の方法で (5-nitro-2-oxo-1,3-benzoxazolin-3(2H)-yl) 酢酸を合成した。

IR (cm⁻¹) : 1020、1252、1487、1728、1782

【0060】

参考例 7

[2-oxo-5-(3-チエニル)-1,3-benzoxazolin-3(2H)-yl] 酢酸

参考例3で合成した化合物 (328 mg, 1 mmol) の1,4-ジオキサン (7.5 mL) 溶液に、20-25℃で3-チオフェンボロン酸 (154 mg, 1.20 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (35.0 mg, 30.0 μmol)、炭酸カリウム (415 mg, 3.00 mmol) 水溶液 (1.5 mL) を加え、窒素置換したのち、120℃で3時間攪拌した。反応後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧留去し、tert-ブチル [2-oxo-5-(3-チエニル)-1,3-benzoxazolin-3(2H)-yl] アセテートを粗生成物として得た。続いて参考例4と同様の操作を行い [2-oxo-5-(3-チエニル)-1,3-benzoxazolin-3(2H)-yl] 酢酸を合成した。

IR (cm⁻¹) : 1030、1250、1491、1724、1782

【0061】

参考例 8

(5-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズチアゾール-3 (2H)-イル) 酢酸
文献 (国際公開第 97/43282 号パンフレット) に従い合成した。

IR (cm^{-1}): 1182、1342、1437、1635、1743

【0062】

参考例 9

(6-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズチアゾール-3 (2H)-イル) 酢酸

参考例 8 と同様、文献 (国際公開第 97/43282 号パンフレット) に従い合成した。

IR (cm^{-1}): 1109、1234、1570、1684、1733

【0063】

参考例 10

(6-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) 酢酸

文献 (J. Org. Chem., (1995), 60, 1565-1582) に記載の方法によって得られるエチル 6-ブロモ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート (2.85 g, 10.0 mmol)、メタノール (962 mg, 30.0 mmol)、トリフェニルホスフィン (3.93 g, 15.0 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液にジエチルアゾジカルボキシレート (40% トルエン溶液, 6.53 g, 15.0 mmol) を加え、20-25℃で7時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1~2/1) で精製して、エチル 6-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレートとジエチルアゾジカルボキシレート由来不純物の混合物を得た。この混合物にトルエン (25 mL) を加え、攪拌後、結晶をろ取し、エチル 6-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレートを粗精製物として得た。

続いてエチル 6-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート (2.88 g, 9.63 mmol) のメタノール (70 mL) 懸濁液に 5N 水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) を加え 20-25℃で30分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水 (50 mL) を加え、4N 塩酸水を pH 1 とするまで加えた。この懸濁液を30分攪拌した後、濾取し、濾上物を 50℃で減圧乾燥しなすまで加えた。この懸濁液を30分攪拌した後、濾取し、濾上物を 50℃で減圧乾燥しなすまで加えた。この固体をトルエン (25 mL) に懸濁し、110℃まで加熱後、20-25℃までゆっくり冷却した。不溶物を濾取し、減圧乾燥して 5-ブロモ-1-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを 1.29 g 得た。

5-ブロモ-1-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンに参考例 3、4 と同様の操作を行い、(6-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) 酢酸を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.32 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.24 (dd, 1H, $J=8.3, 1.8\text{ Hz}$), 7.48 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 13.12 (br, 1H)

【0064】

参考例 11

(5-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) 酢酸

文献 (J. Org. Chem., (1995), 60, 1565-1582) に記載の方法によって tert-ブチル 5-ブロモ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレートを合成し、さらに参考例 10 と同様の方法にてメチル化を行い、tert-ブチル 5-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレートを得た。

続いて tert-ブチル 5-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-

1 H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート (1.65 g, 5.04 mmol) の酢酸 (5 mL) 溶液に 4N 塩酸 / 1, 4-ジオキサン溶液 (5 mL, 20.0 mmol) を加え、20-25℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンを加え再び減圧溜去して 6-ブロモ-1-メチル-1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンズイミダゾール-2-オンを 1.16 g 得た。

さらに参考例 3、4 と同様の操作を行い、(5-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンズイミダゾール-1-イル) 酢酸を合成した。

¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 3.33 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.21 (dd, 1H, J=8.3, 1.9 Hz), 7.44 (d, 1H, J=1.8 Hz), 13.14 (br, 1H)

【0065】

参考例 12

メチル 3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-カルボキシレート

テトラヒドロキノリン (18.0 mL, 143 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液に 20-25℃で炭酸カリウム (79.3 g, 574 mmol) を加えた後、0℃にてクロロギ酸メチル (33.2 mL, 430 mmol) を滴下し 50℃にて6時間攪拌した。反応後、20-25℃まで冷却し、水を加え酢酸エチル/トルエン (1/1) にて抽出した。この有機層を水、2N 塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧溜去することによりメチル 3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-カルボキシレート (27.2 g, 99%) を得た。

IR (cm⁻¹) : 1036、1134、1327、1493、1701

【0066】

参考例 13

メチル 6-ブロモ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-カルボキシレート

メチル 3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-カルボキシレート (4.50 g, 23.5 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に 0℃にて N-ブロモスクシイミドを加え 20-25℃で3時間攪拌した。反応後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。この有機層を水、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧溜去することによりメチル 6-ブロモ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-カルボキシレート (6.06 g, 95%) を得た。

IR (cm⁻¹) : 1038、1130、1321、1441、1701

【0067】

参考例 14

メチル 6-ブロモ-8-ニトロ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-カルボキシレート

テトラフルオロホウ酸ニトロニウム (4.06 g, 30.6 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 溶液に、0℃にてメチル 6-ブロモ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-カルボキシレート (5.90 g, 21.8 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 溶液を加え、10分間同温で攪拌した。反応後、0℃にて水を加え酢酸エチルで抽出した。この有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧溜去することでメチル 6-ブロモ-8-ニトロ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-カルボキシレート (7.19 g、定量的) を得た。

IR (cm⁻¹) : 810、1174、1321、1439、1701

【0068】

参考例 15

8-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-4 H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-2 (1H)-オン

還元鉄（24.1 g, 431 mmol）の酢酸（250 mL）溶液を約70℃まで加熱した後、メチル 6-ブロモ-8-ニトロ-3, 4-ジヒドロキノリン-1（2H）-カルボキシレート（19.4 g, 61.6 mmol）の酢酸（200 mL）溶液を1時間かけて滴下し、約80℃にて2時間攪拌した。反応後、20-25℃に戻した後、セライト（10 g）、酢酸エチル（200 mL）を加え30分攪拌し、セライト濾過を行った。得られた濾液に1 N塩酸水溶液（500 mL）を加え、20-25℃で30分攪拌し、酢酸エチルで抽出した。この有機層を水（2回）、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去することで8-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-ij]キノリン-2（1H）-オン（14.6 g, 94%）を粗精製物として得た。

I R (cm⁻¹) : 1144、1491、1657、1707、3143

【 0 0 6 9 】

参考例 16

参考例 16
tert-ブチル (8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-1 (2H)-イル) アセテート
(8-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-2 (1H)-オン) に対し、参考例 3 と同様の操作を行うことで tert-ブチル (8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-1 (2H)-イル) アセテートを得た。

IR (cm⁻¹) : 1153、1421、1498、1697、1741

【 0 0 7 0 】

参考例 17

参考例 17
(8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4 H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キ
ノリン-1 (2 H)-イル) 酢酸

tert-ブチル (8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-1 (2H)-イル) アセテートに対し、参考例 4 と同様の操作を行うことで (8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-1 (2H)-イル) 酢酸を得た。

IR (cm⁻¹): 980、1217、1240、1624、1718

【 0 0 7 1 】

参考例 18

参考例 18
(2-オキソ-8-フェニル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j]
キノリン-1 (2H)-イル) 酢酸

参考例 16 にて合成した化合物とフェニルほう酸を用いて参考例 7 と同様の反応を行い、*tert*-ブチル (2-オキソ-8-フェニル-5, 6-ジヒドロ-4*H*-イミダゾ[4, 5, 1-*ij*]キノリン-1 (2*H*)-イル) アセテートを得た。

続いて参考例 4 と同様の操作により (2-オキソー-8-フェニル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾキノリン-1 (2H)-イル) 酢酸を合成した。

IR (cm⁻¹): 1111, 1223, 1429, 1643, 1728

【0072】

参考例 19

参考例 19
エチル 2- (8-ブromo-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-1 (2H)-イル) プロパノエート

参考例 15 で合成した化合物 (1.00 g, 3.95 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10.0 ml) 溶液に炭酸カリウム (819 mg, 5.93 mmol)、エチル 2-ブロモプロパノエート (616 μ L, 4.74 mmol) を順次加え 50℃にて 1.5 時間攪拌した。反応後、反応液を 20-25℃まで冷却し、0℃にて 1 N 塩酸水溶液に注いだ。酢酸エチル/トルエン (1/1) にて抽出後、有機層を水で洗浄してから溶液に注いだ。無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去し、エチル 2-(8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-

1 (2H) -イル) プロパノエート (1.64 g, 定量的) を得た。
IR (cm^{-1}): 1024、1406、1497、1693、1733

【0073】

参考例 20

2-(8-ブロモ-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル)プロピオン酸

エチル 2-(8-ブロモ-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル)プロパノエート (1.35 g, 3.82 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に水酸化リチウム (275 mg, 11.5 mmol) 水溶液 (10 mL) を 20-25°C にて加え同温で 2.5 時間攪拌した。反応後、反応液を氷冷下、1N塩酸水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することで、2-(8-ブロモ-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル)プロピオン酸 (815 mg, 66%) を得た。

IR (cm^{-1}): 1070、1201、1414、1635、1653

【0074】

参考例 21

8-ブロモ-4-(ヒドロキシメチル)-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン

文献 (J. Med. Chem., (1994), 37, 3956-3968) に記載の方法によって得られるメチル 1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボキシレート塩酸塩を原料とし、参考例 12~15 と同様の操作を行うことでメチル 8-ブロモ-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-4-カルボキシレートを得た。

メチル 8-ブロモ-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-4-カルボキシレート (50.0 mg, 161 mmol)、水素化ほう素ナトリウム (60.8 mg, 1.61 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 懸濁液を 50°C に加熱後、メタノール/テトラヒドロフラン (0.40 mL / 0.5 mL) 溶液を 10 分かけて滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。反応後、0°C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を滴下し酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去することで 8-ブロモ-4-ヒドロキシメチル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン (48.5 mg, 定量的) を得た。

IR (cm^{-1}): 1066、1196、1398、1487、1684

【0075】

参考例 22

メチル 8-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-4-カルボキシレート

メチル 8-ブロモ-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-4-カルボキシレート (100 mg, 321 μmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に 20-25°C にて炭酸カリウム (6.6 mg, 482 μmol)、よう化メチル (60.0 μL , 964 μmol) を順次加え、1 時間攪拌した。反応後、水を加え酢酸エチル/トルエン (1/1) にて抽出した。この有機層を水、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製することにより、メチル 8-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-4-カルボキシレート (77.9 mg, 75%) を得た。

IR (cm^{-1}): 1007、1159、1400、1500、1701

【0076】

参考例 23

8-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ
[4, 5, 1-ij]キノリン-4-カルボン酸
メチル 8-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-
イミダゾ [4, 5, 1-ij]キノリン-4-カルボキシレート (62.2 mg, 19
1 μmol) のテトラヒドロフラン (0.60 mL) -メタノール (0.60 mL) 溶液
に水酸化リチウム (13.7 mg, 574 μmol) 水溶液 (0.20 mL) を 20-2
5℃にて加え 1.5 時間攪拌した。反応後、1N塩酸水を加え酢酸エチルで抽出した。こ
の有機層を飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を
減圧留去することで 8-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒド
ロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij]キノリン-4-カルボン酸 (55.7 mg, 9
4%) を得た。

IR (cm^{-1}): 1007、1041、1209、1498、1705

【0077】

参考例 24

メチル [5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-5, 6-ジ
ヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij]キノリン-1(2H)-イル]アセテート
文献 (国際公開第 90/15058 号パンフレット) に記載の方法に従い合成した t e
r t-ブチル (2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5
, 1-ij]キノリン-5-イル)カルバメート (1.30 g, 4.49 mmol) の N
, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にブromo酢酸メチル (450 μL , 4.7
0 mmol)、炭酸カリウム (871 mg, 6.30 mmol) を加え、20-25℃で
1 時間攪拌した後、約 50℃で 4.5 時間攪拌した。反応溶液を氷冷下、5%硫酸水素カ
リウム水溶液 (40 mL) に注ぎ、酢酸エチル/トルエン (1/1) で抽出し、有機層を
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去し、得ら
れた残渣をヘキサン、ジエチルエーテルで懸濁洗浄し、ろ取し、メチル [5-[(t e
r t-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ
[4, 5, 1-ij]キノリン-1(2H)-イル]アセテート (1.02 g, 63%)
を得た。

IR (cm^{-1}): 1003、1246、1423、1684、1743

【0078】

参考例 25

[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-
4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij]キノリン-1(2H)-イル]酢酸
メチル [5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-5, 6-
ジヒドロ-4H-イミダゾキノリン-1(2H)-イル]アセテート (500 mg, 1.
38 mmol) のメタノール/テトラヒドロフラン (1/1, 10 mL) 溶液を氷冷し、
水酸化ナトリウム (166 mg, 4.15 mmol) と水 (2 mL) を加え、40 分間攪
拌し、20-25℃にてさらに 1 時間攪拌した。反応溶液に 1N塩酸水溶液 (5 mL)、
水 (5 mL) を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト
リウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去し、[5-[(tert-ブトキシカルボニ
ル)アミノ]-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij]キ
ノリン-1(2H)-イル]酢酸 (533 mg, 定量的) を得た。

IR (cm^{-1}): 1157、1219、1491、1635、1684

【0079】

参考例 26

t e r t-ブチル (2-アミノ-3-ニトロフェノキシ)アセテート
2-アミノ-3-ニトロフェノール (2.51 g, 16.3 mmol) と N, N-ジメチル
ホルムアミド (15 mL) の混合物に 20-25℃攪拌下、炭酸カリウム (3.15 g, 2

2. 8 mmol) とブromo酢酸tert-ブチル (2. 55 mL, 17. 3 mmol) を加え、20-25℃で2時間半攪拌した。反応液を水に注ぎ、トルエンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製し、3. 59 g (82%) のtert-ブチル (2-アミノ-3-ニトロフェノキシ) アセテートを得た。

IR (cm⁻¹) : 1151、1236、1433、1736、3350

【0080】

参考例 27

tert-ブチル (2-アミノ-5-ブromo-3-ニトロフェノキシ) アセテート
tert-ブチル (2-アミノ-3-ニトロフェノキシ) アセテート (2. 54 g, 9. 47 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に氷冷攪拌下、N-ブromoスクシンイミド (1. 77 g, 9. 94 mmol) を加えた。反応混合物を氷冷下1時間、20-25℃にて3時間攪拌した。反応液を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルを加えて20-25℃で30分間攪拌後、有機層と水層を分液した。ジエチルエーテル層を水、飽和食塩水の順に洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧濃縮し、3. 26 g (99%) のtert-ブチル (2-アミノ-5-ブromo-3-ニトロフェノキシ) アセテートを得た。

IR (cm⁻¹) : 1151、1209、1514、1743、3369

【0081】

参考例 28

7-ブromo-5-ニトロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-3 (4H)-オン
tert-ブチル (2-アミノ-5-ブromo-3-ニトロフェノキシ) アセテート (2. 33 g, 6. 71 mmol)、p-トルエンスルホン酸1水和物 (100 mg, 0. 526 mmol) およびトルエン (10 mL) の混合物を80℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧濃縮し、1. 82 g (99%) の7-ブromo-5-ニトロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-3 (4H)-オンを得た。

IR (cm⁻¹) : 1063、1284、1483、1525、1697

【0082】

参考例 29

5-ニトロ-7-フェニル-2H-1, 4-ベンズオキサジン-3 (4H)-オン
7-ブromo-5-ニトロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-3 (4H)-オン (1. 02 g, 3. 74 mmol)、フェニルほう酸 (547 mg, 4. 49 mmol)、炭酸カリウム (1. 55 g, 11. 2 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (130 mg, 0. 112 mmol)、1, 4-ジオキサン (10 mL) および水 (2 mL) の混合物を2時間還流攪拌した。反応液を20-25℃まで冷却し、水、クロロホルムを加えて分液した。水層に5%硫酸水素カリウムを加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧濃縮し、880. 5 mg (87%) の[(4-アミノ-5-ニトロビフェニル-3-イル) オキシ] 酢酸を得た。

続いて、得られた生成物 (869 mg, 3. 01 mmol)、p-トルエンスルホン酸1水和物 (90. 1 mg, 0. 474 mmol) およびトルエン (15 mL) の混合物を1時間半還流攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧濃縮し、772 mg (95%) の5-ニトロ-7-フェニル-2H-1, 4-ベンズオキサジン-3 (4H)-オンを得た。

IR (cm⁻¹) : 1176、1270、1336、1541、1709

【0083】

参考例 30

(2-オキソ-8-フェニル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-d e] [1, 4] ベンズオキサジン-1 (2H)-イル) 酢酸

水素化リチウムアルミニウム (96.8 mg, 2.55 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 懸濁液に還流攪拌下、5-ニトロ-7-フェニル-2H-1, 4-ベンズオキサジン-3 (4H)-オン (173 mg, 0.638 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を10分間かけて滴下し、さらに1時間還流した。反応液を氷冷し、水 (0.1 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.1 mL)、水 (0.3 mL) の順に滴下し、ジエチルエーテルと無水炭酸カリウムを加えて20-25℃で30分間攪拌した。ろ過後、減圧濃縮し、121 mgの7-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-5-アミンの粗生成物を得た。

この粗生成物に参考例4の合成の際と同様の操作を行い(2-オキソ-8-フェニル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-d e] [1, 4] ベンズオキサジン-1 (2H)-イル) 酢酸を得た。

IR (cm⁻¹): 1036、1201、1336、1653、1724

【0084】

参考例31

tert-ブチル (2-オキソ-9-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5, 1-j k] [1] ベンズアゼピン-1 (2H)-イル) アセテート

文献 (Tetrahedron Lett., (1983), 24, 4711-4712)

に記載の方法に従い得られる2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピンを用いて参考例16の化合物を合成した際と同様の方法により tert-ブチル (9-ブロモ-2-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾベンズアゼピン-1 (2H)-イル) アセテートを合成した。

tert-ブチル (9-ブロモ-2-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾベンズアゼピン-1 (2H)-イル) アセテート (1.84 g, 4.83 mmol)、フェニルほう酸 (706 mg, 5.79 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (168 mg, 145 μmol) の1, 4-ジオキサン (20 mL) 溶液に炭酸カリウム (2.00 g, 14.5 mmol) の水溶液 (4.0 mL) を加え、窒素置換を行った後、5時間還流下攪拌した。反応液を20-25℃まで冷却し、5%炭酸カリウム水溶液、クロロホルムを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル/ヘキサンで懸濁させ結晶を濾取することで tert-ブチル (2-オキソ-9-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5, 1-j k] [1] ベンズアゼピン-1 (2H)-イル) アセテート (1.74 g, 95%) を得た。

IR (cm⁻¹): 1153、1234、1481、1701、1741

【0085】

参考例32

(2-オキソ-9-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5, 1-j k] [1] ベンズアゼピン-1 (2H)-イル) 酢酸

tert-ブチル (2-オキソ-9-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5, 1-j k] [1] ベンズアゼピン-1 (2H)-イル) アセテートに参考例4と同様の操作を行い(2-オキソ-9-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5, 1-j k] [1] ベンズアゼピン-1 (2H)-イル) 酢酸を合成した。

IR (cm⁻¹): 1200、1433、1483、1660、1730

【0086】

参考例33

2-ブロモ-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

N-メチルアニリン (1.90 mL, 17.5 mmol)、トリエチルアミン (2.4

4 mL, 17.5 mmol) の酢酸エチル (40 mL) 溶液に 0℃にてブromoアセチルブ
ロミド (1.52 mL, 17.5 mmol) の酢酸エチル (40 mL) 溶液を加え、20
-25℃にて30分攪拌した。反応後、ろ過し、溶媒を減圧留去することで2-ブromo
N-メチル-N-フェニルアセトアミド (4.60 g, 定量的) を得た。
IR (cm⁻¹) : 1109、1375、1593、1624、1683

【0087】

参考例 34

2-ブromo-2, 2-ジフルオロ-N-メチル-N-フェニルアセトアミド
N-メチルアニリン (560 μL, 5.17 mmol)、トリエチルアミン (721 μ
L, 5.17 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 溶液に 0℃にてブromo (ジフルオロ)
アセチルクロライド (1.00 g, 5.17 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 溶液を
加え、20-25℃にて1.5時間攪拌した。反応後、ろ過し、溶媒を減圧留去すること
で2-ブromo-2, 2-ジフルオロ-N-メチル-N-フェニルアセトアミド (1.41
g, 定量的) を得た。
IR (cm⁻¹) : 933、1103、1144、1497、1684

【0088】

実施例 1

2-(2-オキソ-5-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル)-
N, N, -ジイソプロピルアセトアミド

参考例 5 で合成した化合物 (269 mg, 1.00 mmol) のN, N-ジメチルホル
ムアミド (1.0 mL) 溶液に 20-25℃で1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプ
ロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (230 mg, 1.20 mmol)、1-ヒドロキシベ
ンゾトリアゾール (135 mg, 1.00 mmol)、ジプロピルアミン (137 μL,
1.00 mmol) を順次加え 20-25℃にて3時間攪拌した。反応後、反応液に水を
加え酢酸エチル/トルエン (1/1) 混合溶媒で抽出した。この有機層を水、5%硫酸水
素ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄してから無水硫
酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィ- (クロロホルム) で精製することにより、2-(2-オキソ-5-
フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル)-N, N, -ジイソプロピ
ルアセトアミド (219 mg, 62%) を得た。

IR (cm⁻¹) : 1147、1485、1647、1772、1790

【0089】

実施例 2

3-[2-(3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル)-2-オキソエチル]-5
-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-2 (3H)-オン

参考例 5 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 1022、1387、1487、1643、1784

【0090】

実施例 3

3-[2-(3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル)-2-オキソエチル]
-5-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-2 (3H)-オン

参考例 5 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 1251、1448、1481、1649、1778

【0091】

実施例 4

メチル 3-{メチル [(5-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イ
ル) アセチル] アミノ} ベンゾエート

参考例 5 で合成した化合物 (1.08 mg, 4.00 mmol) のジクロロメタン (1
5 mL) 懸濁溶液に 20-25℃でオキサリルクロライド (384 μL, 4.40 mmol
1) を加えた後さらにN, N-ジメチルホルムアミドを1滴加え、1時間攪拌した。反応

後、溶媒を減圧留去し、トルエンを加え再び減圧溜去した。さらに真空ポンプにて十分溶媒を取り除いた後、テトラヒドロフラン (10 mL) を加え酸クロライド溶液を調製した。メチル 3- (メチルアミノ) ベンゾエート (793 mg, 4.80 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に調製した酸クロライド溶液を 20-25℃ で滴下し、30 分攪拌した。反応後、水を加え酢酸エチルで抽出した。この有機層を 1 N 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 ~ 1/1) で精製することにより、メチル 3- {メチル [(5-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル) アセチル] アミノ} ベンゾエート (1.37 g, 82%) を得た。

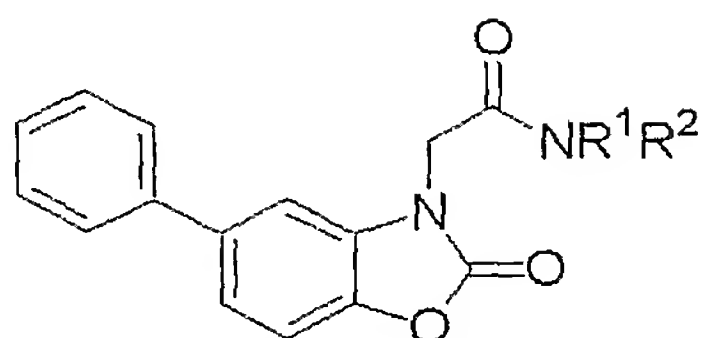
IR (cm⁻¹) : 1086、1242、1483、1672、1774

【0092】

参考例 5 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実施例 5-25 の化合物を得た。

【0093】

【化 17】



実施例番号	R ¹	R ²	IR(cm ⁻¹)
5	Me	Ph	1120、1385、1485、1662、1778
6	Me		1039、1383、1485、1674、1782
7	Me		1022、1248、1508、1670、1770
8	Me		1020、1250、1481、1672、1770
9	Me		1090、1250、1483、1670、1768
10	Me		1020、1250、1383、1483、1664
11	Me		920、1120、1387、1481、1657
12	Me		1124、1244、1483、1655、1778
13	Me		1082、1381、1483、1714、1770
14	Me		1020、1442、1479、1658、1778
15	Me		1392、1484、1600、1650、1783
16	Me		925、1486、1521、1646、1785

【0094】

【化18】

実施例番号	R ¹	R ²	IR(cm ⁻¹)
17	Me	2-Py	1022, 1252, 1589, 1670, 1772
18	Me	3-Py	1097, 1381, 1485, 1670, 1780
19	Me	シクロヘキシル	1097, 1238, 1485, 1643, 1778
20	Me	Bn	1026, 1483, 1649, 1749, 1768
21	Et	Ph	1018, 1257, 1487, 1664, 1776
22	Et	3-Py	1020, 1284, 1653, 1670, 1792
23	Et	Bn	1247, 1392, 1483, 1646, 1768
24	Pr	-(CH ₂) ₂ -OMe	1252, 1390, 1483, 1647, 1782
25	i-Pr	Ph	1252, 1481, 1653, 1670, 1794

【0095】

実施例 26

N-メチル-2-(5-ニトロ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド

参考例 6 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 1338, 1485, 1522, 1664, 1790

【0096】

実施例 27

2-(5-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

参考例 4 で合成した化合物 (10.0 g, 36.8 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に 20-25℃ で N-メチルアニリン (4.78 mL, 44.1 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (9.07 g, 47.3 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (4.97 g, 36.8 mmol) を順次加え、16 時間攪拌した。反応後、水を加え酢酸エチル/トルエン (1/1) 混合溶媒で抽出した。この有機層を水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を 2-プロパノールを用いて再結晶することにより 2-(5-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド (11.1 g, 84%) を得た。

IR (cm⁻¹) : 1120, 1377, 1483, 1666, 1772

【0097】

実施例 28

N-メチル-2-(2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド

窒素気流下 10%パラジウム炭素 (3.00 mg) のメタノール (1.0 mL) 溶液中に実施例 27 で合成した化合物 (36.6 mg, 0.101 mmol) のメタノール (3.0 mL) 溶液を加え、水素雰囲気下にて 20-25℃ で 2 時間攪拌した。セライト濾過後、減圧留去することで N-メチル-2-(2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド (30.7 mg, 100%) を得た。

IR (cm⁻¹) : 1020, 1240, 1489, 1670, 1767

【0098】

実施例 29

N-メチル-2-(2-オキソ-5-ピリジン-3-イル-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド

実施例 27 で合成した化合物 (1.08 g, 3.00 mmol)、3-ピリジンほう酸 (443 mg, 3.60 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (104 mg, 90.0 μ mol) の 1,4-ジオキサン (30 mL) 溶液に炭酸カリウム (1.24 g, 9.00 mmol) の水溶液 (6.0 mL) を加え、2 時間還流下撈拌した。反応後、0℃にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液/酢酸エチルの混合溶液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにてエチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにてエチルにて抽出した。ろ過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を 2-プロパノールを用いて再結晶することにより N-メチル-2-(2-オキソ-5-ピリジン-3-イル-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド (746 mg, 69%) を得た。

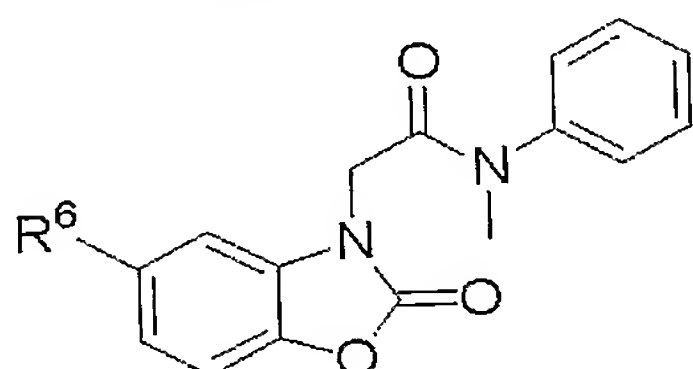
IR (cm⁻¹) : 1022, 1246, 1483, 1657, 1780

【0099】

実施例 27 で合成した化合物から、実施例 29 と同様の方法で、実施例 30-37 の化合物を得た。

【0100】

【化19】



実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
30		1020, 1379, 1483, 1670, 1778
31		1020, 1387, 1489, 1670, 1772
32		1016, 1381, 1489, 1651, 1788
33		1018, 1157, 1238, 1666, 1766
34		1232, 1386, 1490, 1673, 1762
35	2-Py	1080, 1387, 1587, 1660, 1786
36	4-Py	1016, 1383, 1485, 1668, 1780
37	3-チエニル	1022, 1371, 1490, 1658, 1774

【0101】

実施例 38

2-[5-(4-アミノフェニル)-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセトアミド塩酸塩

実施例 33 で合成した化合物 (40.0 mg, 85.0 μ mol) の 1,4-ジオキサン (0.20 mL) 溶液に、4N 塩酸/1,4-ジオキサン (0.15 mL) を加え、50℃で 2 時間撈拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、ジエチルエーテルで懸濁洗浄し、ろ取、乾燥し、2-[5-(4-アミノフェニル)-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセトアミド塩酸塩 (33.0 mg, 96%) を得た。

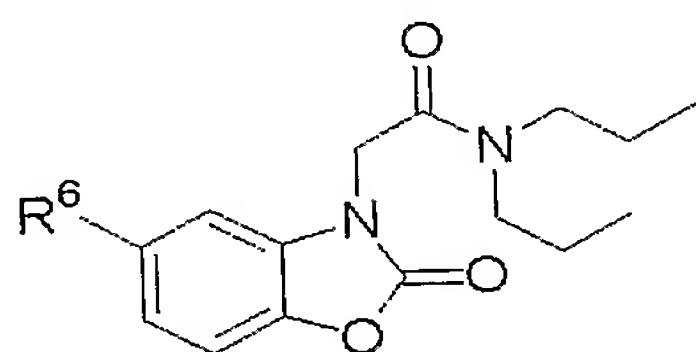
IR (cm⁻¹) : 1120、1243、1382、1483、1774

【0102】

参考例 3 で合成した化合物から、参考例 4、実施例 1 および実施例 29 と同様の方法で、実施例 39-41 の化合物を得た。

【0103】

【化20】



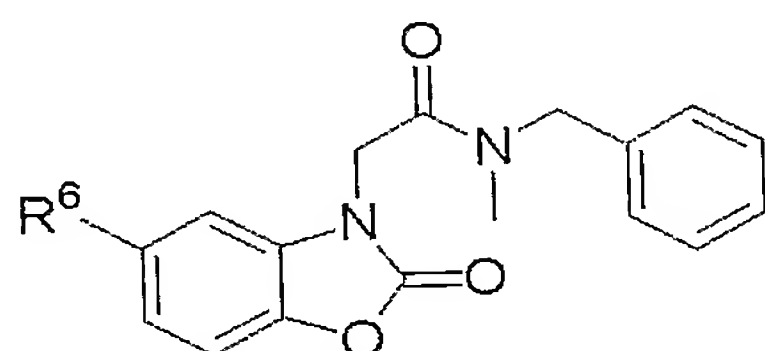
実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
39		1155、1234、1484、1648、1778
40		1018、1234、1488、1608、1770
41	3-チエニル	1018、1147、1234、1646、1770

【0104】

参考例 3 で合成した化合物から、参考例 4、実施例 1 および実施例 29 と同様の方法で、実施例 42-45 の化合物を得た。

【0105】

【化21】



実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
42		1160、1240、1484、1646、1785
43		1243、1488、1610、1648、1781
44	4-Py	1030、1485、1597、1647、1792
45	3-チエニル	1253、1380、1494、1648、1785

【0106】

実施例 46

2-[5-(4-アミノフェニル)-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル]-N-ベンジル-N-メチルアセトアミド塩酸塩

実施例 42 で合成した化合物から、実施例 38 と同様の方法で、2-[5-(4-アミノフェニル)-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル]-N-ベンジル-N-メチルアセトアミド塩酸塩を得た。

IR (cm⁻¹) : 1024、1251、1484、1652、1770

【0107】

実施例 47

2-(5-アニリノ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(22.9 mg, 25.0 μmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9'-ジメチルキサンテン(43.4 mg, 75.0 μmol)のトルエン(4.0 mL)溶液を窒素置換後、30℃にて30分攪拌した。反応溶液を20-25℃に戻した後、実施例27で合成した化合物(181 mg, 500 μmol)、炭酸セシウム(228 mg, 700 μmol)、アニリン(68.3 μL , 750 μmol)を加え、窒素置換を行い5時間、還流下攪拌した。反応後、反応液を20-25℃まで冷却し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより、2-(5-アニリノ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド(88.0 mg, 47%)を得た。

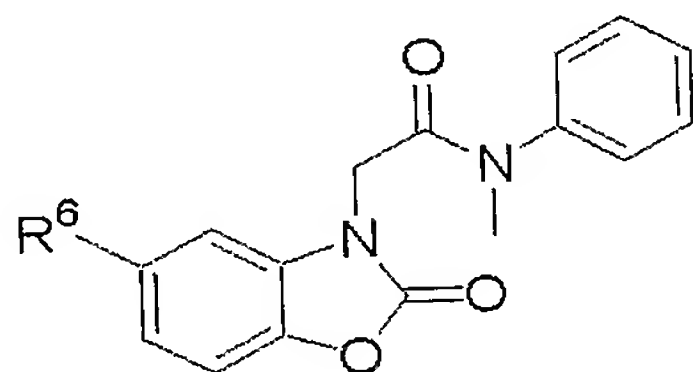
IR(cm^{-1}): 1020, 1387, 1489, 1595, 1757

【0108】

実施例27で合成した化合物から、実施例47と同様の方法で、実施例48および実施例49の化合物を得た。

【0109】

【化22】



実施例番号	R ⁶	IR(cm^{-1})
48		1227, 1392, 1495, 1655, 1768
49		1018, 1491, 1581, 1627, 1770

【0110】

実施例 50

N-メチル-2-(2-オキソ-5-フェノキシ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド

フェノール(188 mg, 2.00 mmol)のピリジン(2.0 mL)溶液に実施例27で合成した化合物(181 mg, 0.500 mmol)、炭酸カリウム(415 mg, 3.00 mmol)、酸化銅(II)(199 mg, 2.50 mmol)を加え、窒素置換を行った後、11時間還流下攪拌した。反応後、反応液を20-25℃まで冷却し、クロロホルムで希釈した後、濾過した後、濾液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。この有機層を2N塩酸水溶液で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製することにより、N-メチル-2-(2-オキソ-5-フェノキシ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド(100 mg, 53%)を得た。

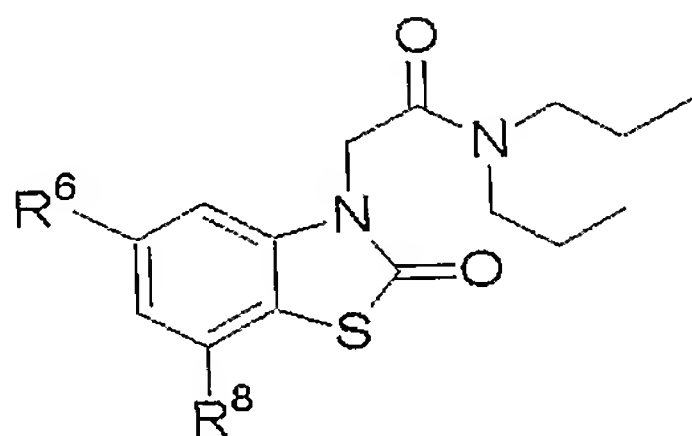
IR(cm^{-1}): 1016, 1387, 1487, 1664, 1778

【0111】

参考例 8 または参考例 9 で合成した化合物から、実施例 1 および実施例 29 と同様の方法で、実施例 51-54 の化合物を得た。

【0112】

【化 23】



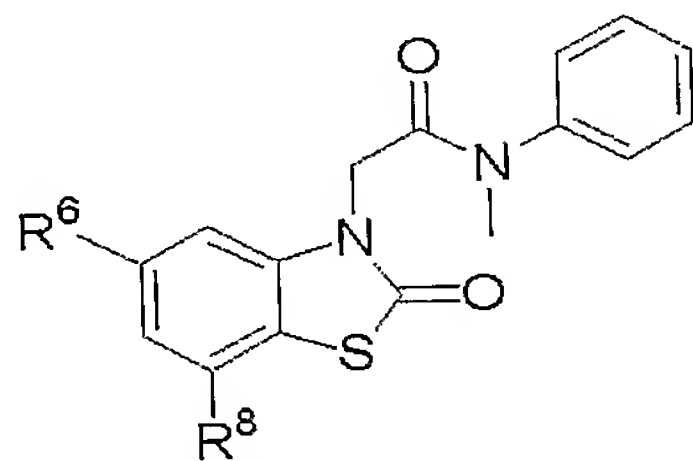
実施例番号	R ⁶	R ⁸	IR(cm ⁻¹)
51	Br	H	1234, 1325, 1471, 1643, 1695
52	H	Br	1145, 1236, 1456, 1641, 1695
53	Ph	H	1232, 1336, 1467, 1635, 1687
54	H	Ph	1144, 1236, 1470, 1643, 1680

【0113】

参考例 8 または参考例 9 で合成した化合物から、実施例 1 および実施例 29 と同様の方法で、実施例 55-58 の化合物を得た。

【0114】

【化 24】



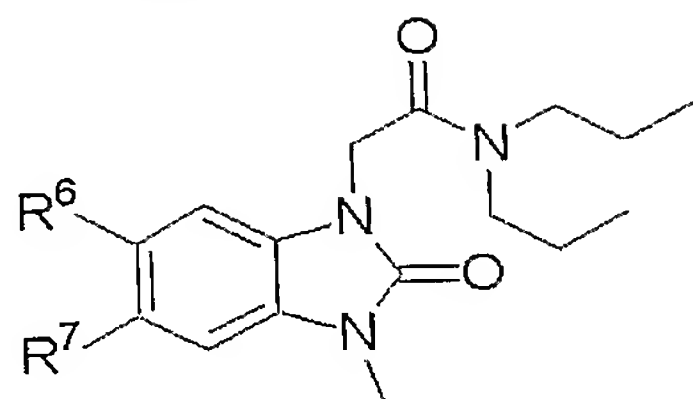
実施例番号	R ⁶	R ⁸	IR(cm ⁻¹)
55	Br	H	1331, 1470, 1583, 1660, 1684
56	H	Br	1313, 1465, 1589, 1662, 1684
57	Ph	H	1118, 1330, 1495, 1593, 1670
58	H	Ph	1322, 1429, 1495, 1593, 1664

【0115】

参考例 10 または参考例 11 で合成した化合物から、実施例 1 および実施例 29 と同様の反応を行い、実施例 59 および実施例 60 の化合物を得た。

【0116】

【化 25】



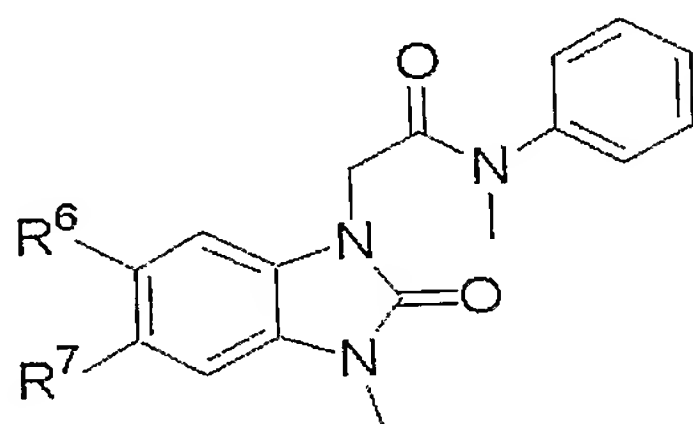
実施例番号	R ⁶	R ⁷	IR(cm ⁻¹)
59	H	Ph	1232, 1396, 1449, 1653, 1712
60	Ph	H	1230, 1406, 1440, 1647, 1712

【0117】

参考例 10 または参考例 11 で合成した化合物から、実施例 1 および、実施例 29 または実施例 47 と同様の方法で、実施例 61-66 の化合物を得た。

【0118】

【化 26】



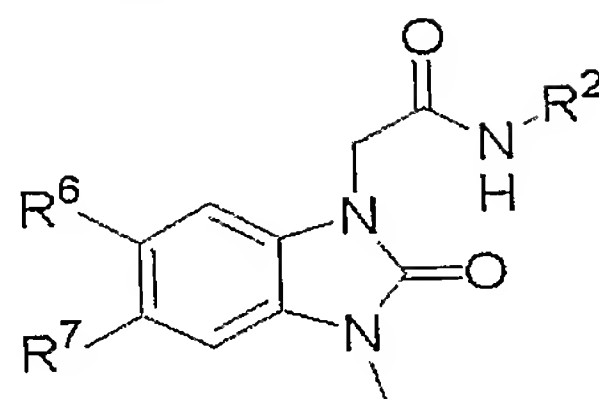
実施例番号	R ⁶	R ⁷	IR(cm ⁻¹)
61	H	Ph	1389, 1435, 1489, 1672, 1716
62	Ph	H	1389, 1441, 1495, 1670, 1695
63	H	3-Py	1290, 1392, 1490, 1670, 1720
64	3-Py	H	1118, 1425, 1493, 1659, 1697
65	H		1389, 1497, 1579, 1655, 1713
66		H	1313, 1390, 1504, 1662, 1695

【0119】

参考例 10 または参考例 11 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4、および実施例 29 と同様の方法で、実施例 67-69 の化合物を得た。

【0120】

【化 27】



実施例番号	R ²	R ⁶	R ⁷	IR(cm ⁻¹)
67		H	Ph	1249, 1444, 1529, 1651, 1724
68		Ph	H	1168, 1259, 1439, 1649, 1716
69		Ph	H	1238, 1438, 1662, 1691, 1710

【0121】

実施例 70

1-[(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)-8-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン

参考例 18 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 1011, 1228, 1498, 1643, 1697

【0122】

実施例 71

1-[2-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル]-8-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン

参考例 18 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 1105, 1230, 1435, 1641, 1720

【0123】

実施例 72

1-[2-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル]-8-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン

参考例 18 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹) : 1412, 1464, 1491, 1654, 1704

【0124】

参考例 73

1-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンズオキサジン-4-イル)-2-オキソエチル]-8-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン

参考例 18 で合成した化合物から実施例 4 と同様の方法で合成した。

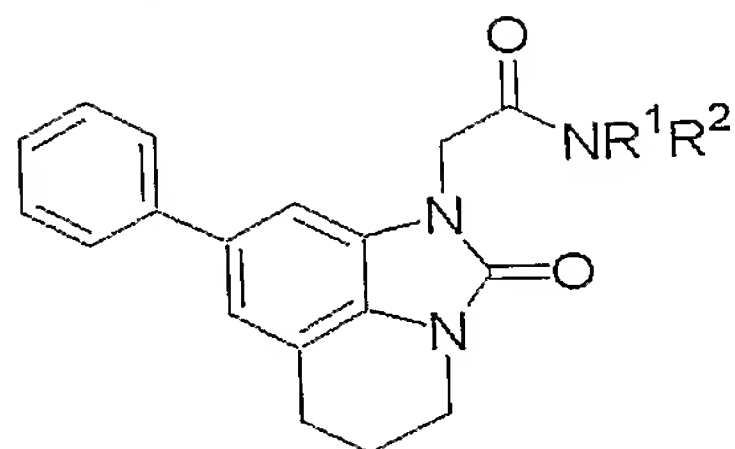
IR (cm⁻¹) : 1257, 1394, 1429, 1490, 1670

【0125】

参考例 18 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実施例 7 4-109 の化合物を得た。

【0126】

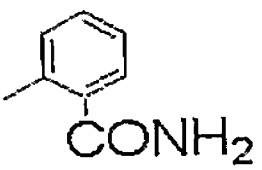
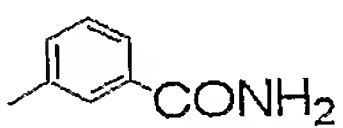
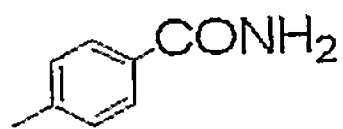
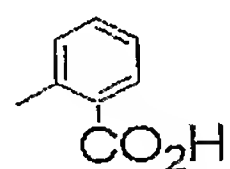
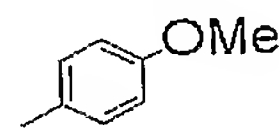
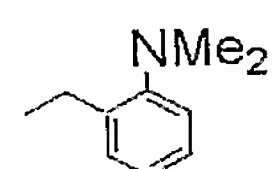
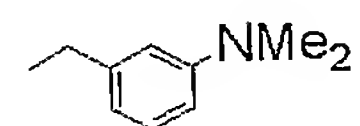
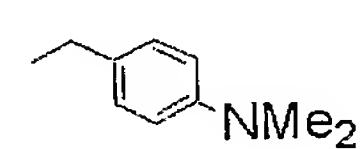
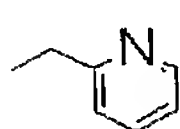
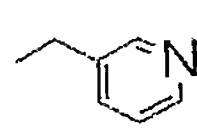
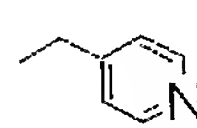
【化 28】



実施例番号	R ¹	R ²	IR(cm ⁻¹)
74	H	Ph	1196、1238、1497、1558、1687
75	H		972、1230、1423、1662、1713
76	Me	Ph	1122、1230、1423、1666、1713
77	Me		970、1284、1489、1674、1693
78	Me		1120、1238、1425、1662、1691
79	Me		1018、1280、1492、1591、1674
80	Me		1012、1284、1425、1670、1695
81	Me		1103、1491、1660、1676、1705
82	Me		1065、1234、1488、1653、1691
83	Me		970、1016、1421、1674、1693
84	Me		1290、1421、1493、1676、1705
85	Me		972、1103、1423、1662、1705
86	Me		974、1275、1425、1659、1701

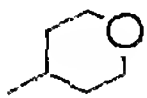
【0127】

【化 29】

実施例番号	R ¹	R ²	IR(cm ⁻¹)
87	Me		1234, 1383, 1425, 1491, 1662
88	Me		1107, 1383, 1645, 1674, 1697
89	Me		1387, 1429, 1492, 1666, 1700
90	Me		1132, 1232, 1383, 1491, 1699
91	Me		972, 1228, 1491, 1655, 1695
92	Me		1105, 1236, 1490, 1646, 1700
93	Me		1427, 1494, 1604, 1654, 1691
94	Me		1429, 1496, 1521, 1658, 1712
95	Me	2-Py	974, 1134, 1313, 1660, 1697
96	Me	3-Py	972, 1232, 1423, 1666, 1709
97	Me	4-Py	970, 1238, 1429, 1587, 1672
98	Me		1101, 1238, 1423, 1650, 1697
99	Me		1236, 1419, 1496, 1643, 1704
100	Me		1288, 1415, 1496, 1652, 1708

【0128】

【化30】

実施例番号	R ¹	R ²	IR(cm ⁻¹)
101	Me	Bn	1124, 1236, 1493, 1653, 1693
102	Me	シクロヘキシル	1146, 1230, 1495, 1643, 1716
103	Me		1084, 1230, 1495, 1649, 1713
104	Et	Ph	1132, 1230, 1423, 1664, 1713
105	Et	Bn	975, 1261, 1425, 1652, 1704
106	Et	3-Py	1136, 1281, 1425, 1670, 1713
107	Pr	Pr	1101, 1230, 1495, 1649, 1705
108	Pr	-(CH ₂) ₂ -OMe	1446, 1494, 1649, 1689, 1706
109	i-Pr	Ph	1117, 1298, 1425, 1659, 1689

【0129】

実施例110

2-(8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-ij]キノリン-1(2H)-イル)-N, N-ジプロピルアセトアミド

参考例17で合成した化合物から実施例1と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹): 978, 1232, 1409, 1641, 1707

【0130】

実施例111

2-(8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-ij]キノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

参考例17で合成した化合物から実施例1と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹): 970, 1103, 1504, 1662, 1705

【0131】

実施例112

N-ベンジル-2-(8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-ij]キノリン-1(2H)-イル)-N-メチルアセトアミド

参考例17で合成した化合物から実施例1と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹): 1016, 1232, 1408, 1655, 1695

【0132】

実施例113

N-メチル-2-(2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-ij]キノリン-1(2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド

実施例111で合成した化合物から実施例28と同様の方法で合成した。

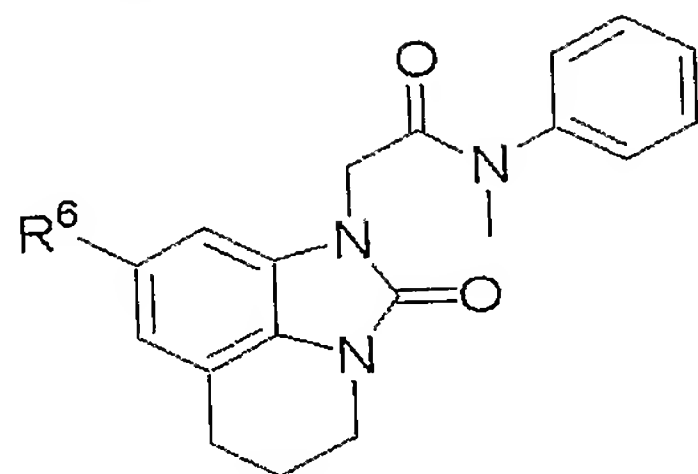
IR (cm⁻¹): 970, 1099, 1421, 1660, 1699

【0133】

実施例111で合成した化合物から、実施例29と同様の方法で、実施例114-12の化合物を得た。

【0134】

【化 3 1】



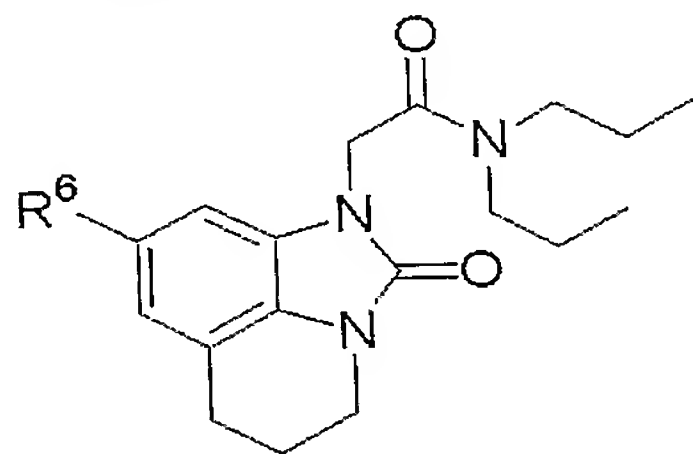
実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
114		972, 1236, 1491, 1660, 1705
115		1034, 1242, 1425, 1487, 1668
116		1072, 1117, 1329, 1660, 1716
117		974, 1065, 1323, 1660, 1709
118		1124, 1419, 1504, 1670, 1689
119	2-Py	1126, 1230, 1425, 1666, 1705
120	3-Py	974, 1421, 1491, 1659, 1691
121	4-Py	974, 1234, 1497, 1662, 1709
122	3-チエニル	971, 1427, 1494, 1662, 1704

【0135】

参考例 16 で合成した化合物から、参考例 4、実施例 1 または実施例 4、および実施例 29 と同様の方法で、実施例 123 - 127 の化合物を得た。

【0136】

【化 3 2】



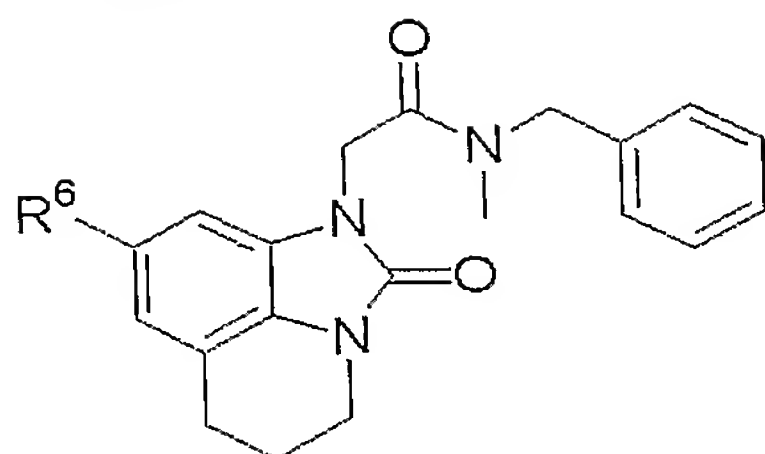
実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
123	2-Py	974, 1228, 1437, 1643, 1701
124	3-Py	1147, 1228, 1414, 1643, 1691
125	4-Py	1147, 1230, 1412, 1647, 1705
126		1230, 1504, 1608, 1652, 1700
127	3-チエニル	1145, 1230, 1508, 1652, 1704

【0137】

参考例 16 で合成した化合物から、参考例 4、実施例 1 または実施例 4、および実施例 29 と同様の方法で、実施例 128 - 132 の化合物を得た。

【0138】

【化 3 3】



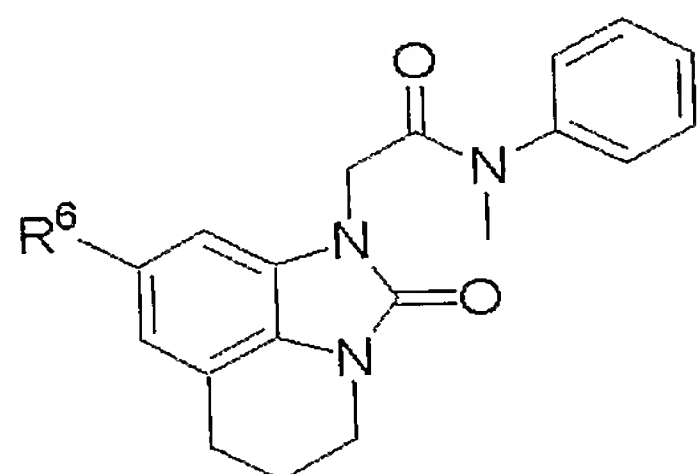
実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
128	2-Py	1113, 1230, 1466, 1643, 1713
129	3-Py	1111, 1240, 1433, 1651, 1682
130	4-Py	991, 1105, 1497, 1647, 1716
131	Me ₂ N-	1118, 1427, 1506, 1662, 1691
132	3-チエニル	1097, 1409, 1508, 1654, 1700

【0139】

実施例 111 で合成した化合物から、実施例 47 と同様の方法で、実施例 133-135 の化合物を得た。

【0140】

【化 3 4】



実施例番号	R ⁶	IR(cm ⁻¹)
133		974, 1124, 1493, 1668, 1691
134		1122, 1327, 1429, 1581, 1647
135		1122, 1423, 1486, 1656, 1712

【0141】

実施例 136

N-メチル-2-(2-オキソ-8-フェノキシ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド

実施例 111 で合成した化合物から実施例 50 と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹): 957, 1124, 1209, 1423, 1674

【0142】

実施例 137

2-(8-ブロモ-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルプロパンアミド

参考例 20 で合成した化合物から実施例 4 と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.52 (d, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.02 (quintet, 2H, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.78 (t, 2H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.25 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 5.23 (q, 1H, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.00-6.97 (m, 3H), 7.24 (d, 1H, $J=1.1\text{ Hz}$), 7.37-7.33 (m, 3H),

【0143】

実施例 138

2-[8-ブromo-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-ij]キノリン-1(2H)-イル]-2, 2-ジフルオロ-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

参考例 15 および参考例 34 で合成した化合物から、参考例 3 と同様の方法で合成した

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.24 (d, 2H, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.05 (quintet, 2H, $J=5.8\text{ Hz}$), 2.75 (t, 2H, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.40 (s, 3H), 3.77 (t, 2H, $J=5.8\text{ Hz}$), 7.00 (s, 2H), 7.10 (t, 1H, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.19 (t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.24 (d, 2H, $J=7.7\text{ Hz}$).

【0144】

実施例 139

2-[8-ブromo-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-ij]キノリン-1(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

参考例 21 で合成した化合物 (43.5 mg, 154 μmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液に、20-25℃にて炭酸カリウム (31.9 mg, 230 μmol)、参考例 33 で合成した化合物 (45.6 mg, 200 μmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液を加え、50℃にて 1.5 時間攪拌した。反応後、水を加え酢酸エチル/トルエン (1/1) にて抽出した。この有機層を水、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1) で精製することにより、2-[8-ブromo-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-ij]キノリン-1(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセトアミド (22.7 mg, 34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.93-1.85 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.95-3.79 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.97 (dd, 1H, $J=9.9\text{ Hz}$, 3.6 Hz), 6.87 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, $J=1.4\text{ Hz}$), 7.34 (d, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.43 (t, 1H, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.51 (t, 2H, $J=7.8\text{ Hz}$).

【0145】

実施例 140

2-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-8-フェニル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-ij]キノリン-1(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

実施例 139 で合成した化合物とから実施例 29 と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.97-1.89 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.99-3.84 (m, 2H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.23 (dd, 1H, $J=10.1\text{ Hz}$, 3.4 Hz), 6.91 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, $J=1.0\text{ Hz}$), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.43 (t, 3H, $J=$

4. 1 Hz), 7. 54-7. 48 (m, 4 H).

【0146】

実施例141

8-ブロモ-N, 1-ジメチル-2-オキソ-N-フェニル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-4-カルボキシアミド
参考例23で合成した化合物から実施例4と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7. 53-7. 49 (m, 4 H), 1. 90-1. 81 (m, 1 H), 2. 18-2. 09 (m, 1 H), 2. 70 (dt, 1 H, $J=16.4$ Hz, 4. 2 Hz), 3. 01-2. 93 (m, 1 H), 4. 87 (dd, 1 H, $J=5.4$ Hz, 3. 3 Hz), 6. 95 (s, 1 H), 7. 00 (s, 1 H), 7. 43-7. 39 (m, 1 H), 7. 53-7. 49 (m, 4 H).

【0147】

実施例142

N, 1-ジメチル-2-オキソ-N-フェニル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-4-カルボキシアミド
実施例141で合成した化合物から実施例28と同様の方法により得た。

IR (cm⁻¹): 1005, 1119, 1342, 1659, 1693

【0148】

実施例143

tert-ブチル (1-{2-[メチル(フェニル)アミノ]-2-オキソエチル} 2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-5-イル)カルバメート
参考例25で合成した化合物を原料とし実施例27と同様の方法で合成した。

IR (cm⁻¹): 1166, 1284, 1425, 1496, 1689

【0149】

実施例144

2-[5-(ジエチルアミノ)-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-1(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセトアミド
実施例143で合成した化合物(145 mg, 0. 330 mmol)の1, 4-ジオキサン(0. 50 mL)溶液に、4 N塩酸/1, 4-ジオキサン(0. 45 mL)を加え、5

0℃で2. 5時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、ジエチルエーテルで懸濁洗浄し、ろ取、乾燥し、2-(5-アミノ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド塩酸塩(91. 0 mg, 73%)を得た。

続いて、得られた化合物(30. 0 mg, 80. 0 μmol)のメタノール(0. 30 mL)溶液に、アセトアルデヒド(約50 μL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(10. 0 mg, 160 μmol)を加え、20-25℃で4時間攪拌した。10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧留去し、2-[5-(ジエチルアミノ)-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-1(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセトアミド(28. 0 mg, 91%)を得た。

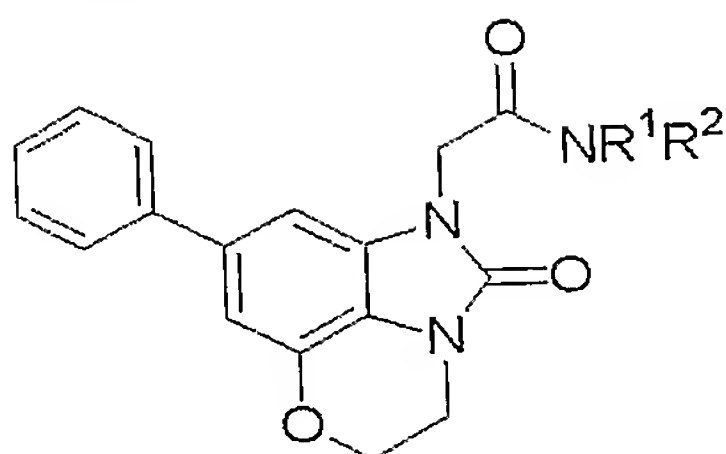
IR (cm⁻¹): 1390, 1425, 1496, 1654, 1708

【0150】

参考例30で合成した化合物から、実施例1または実施例4と同様の方法で、実施例145-147の化合物を得た。

【0151】

【化 3 5】



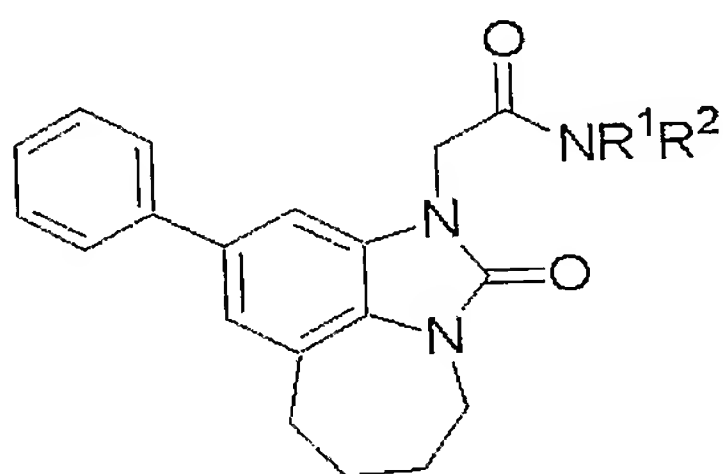
実施例番号	R¹	R²	IR(cm⁻¹)
145	Me	Ph	966, 1284, 1495, 1662, 1718
146	Me	Bn	966, 1007, 1194, 1653, 1728
147	Pr	Pr	1147, 1194, 1410, 1624, 1718

【0152】

参考例 32 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実施例 148-150 の化合物を得た。

【0153】

【化 3 6】



実施例番号	R¹	R²	IR(cm⁻¹)
148	Me	Ph	1122, 1265, 1425, 1660, 1705
149	Me	Bn	1119, 1352, 1483, 1655, 1705
150	Pr	Pr	1147, 1232, 1487, 1651, 1713

【0154】

試験例 1: ベンゾジアゼピン ω_3 受容体およびベンゾジアゼピン ω_1 、 ω_2 受容体結合阻害実験

ベンゾジアゼピン ω_3 受容体結合実験は、文献(Mol. Pharmacol., 34, 800-805, 1988)の方法に、ベンゾジアゼピン ω_1 、 ω_2 受容体結合実験は、文献(Neuropharmacol., 34, 1169-1175, 1995)の方法に、それぞれ準拠して行った。

SD系雄性ラット(日本チャールス・リバー)を断頭した後、腎臓および大脳皮質を採取した。腎臓膜画分(ω_3)の調製は、組織湿重量の5倍量の氷冷50 mM トリス-塩酸緩衝液(pH 7.6)を添加しホモジナイズした。ホモジネートを20,000g、4℃にて10分間遠心した。得られた沈渣を再懸濁し、20,000g、4℃にて10分間遠心した。さらに同様の再懸濁・遠心操作をもう一度繰り返し、得られた沈渣を受容体結合実験の際に1アッセイあたりのタンパク質含有量が0.1 mgとなるように50 mM トリス-塩酸緩衝液(pH 7.6)を用いて希釈した。大脳皮質膜画分の調製(ω_1 および ω_2)は、組織湿重量の15倍量の氷冷リン酸カリウム緩衝液(200 mM KCl, 20 mM KOH, 20 mM KH₂PO₄, pH 7.4)を添加しホモジナイズした。ホモジネートを32,500g、4℃にて15分間遠心した。得られた沈渣を再懸濁し、32,500g、4℃にて15分間遠心した。さらに同様の再懸濁・遠心操作をもう一度繰り返し、得られた沈渣を受容体結合実験の際に1アッセイあたりのタンパク質含有量が0.1 mgとなるように

リン酸カリウム緩衝液を用いて希釈した。両膜標品は、 -80°C にて凍結保存した。
 $[^3\text{H}]$ 標識リガンドとしては、 $[^3\text{H}]\text{-PK-11195}$ (ω_3 の場合; パーキンエルマー社) または $[^3\text{H}]\text{-Ro-15-1788 [flumazenil]}$ (ω_1 および ω_2 の場合; パーキンエルマー社) を用いた。非標識リガンドとしては、 PK-11195 (ω_3 の場合; シグマアルドリッチ社) または flumazenil (ω_1 および ω_2 の場合; シグマアルドリッチ社) を用いた。結合阻害実験において、全結合量を求める場合には、 0.5% DMSO、最終濃度 1 nM の $[^3\text{H}]$ 標識リガンドおよび膜画分を混和し (全量 1 mL)、 4°C (ω_3 の場合) または 25°C (ω_1 および ω_2 の場合) で 1 時間インキュベートした。非特異的結合量を求める場合には、 0.5% DMSO の代わりに最終濃度 $10\text{ }\mu\text{M}$ の非標識リガンドを加え、本発明化合物の結合親和性を検討する場合には、最終濃度 100 nM (ω_3 の場合)、 $10\text{ }\mu\text{M}$ (ω_1 および ω_2 の場合) の本発明化合物 DMSO 溶液を加えた。 1 時間後に、受容体に結合した標識リガンドを、セルハーベスターを用いて 0.3% ポリエチレンイミン処理 GF/B フィルター上に吸引濾過し、氷冷 50 mM トリス-塩酸緩衝液 (ω_3 の場合) または氷冷リン酸カリウム緩衝液 (ω_1 および ω_2 の場合) で 1 回洗浄した。GF/B フィルター上の放射活性を液体シンチレーションカウンター (パッカード社製 Tri Carb 2700TR) で測定した。試験結果は、標識リガンドに対する結合阻害率 (%) で表記した。

【0155】

実施例で得られた化合物について、試験例 1 に示す試験を行った。ベンゾジアゼピン ω_3 受容体結合阻害実験結果について表 1 に示す。なお、表 1 に示したすべての化合物について、 $10\text{ }\mu\text{M}$ の実施例化合物 DMSO 溶液を用いた時、ベンゾジアゼピン ω_1 および ω_2 受容体結合阻害率は 60% 以下であった。

【0156】

【表 1】

化合物 (実施例番号)	$[^3\text{H}]\text{-PK-11195}$ 結合阻害率 (%)
5	98
18	71
29	79
55	98
56	99
60	100
61	100
67	53
96	95
113	93
135	86
136	95
137	83
142	83
147	100
150	97

【0157】

試験例 2: イソニアジド誘発けいれんに対する作用 (抗けいれん作用)

本発明化合物のイソニアジド誘発けいれんに対する拮抗作用は、文献 (J. Pharmacol. E

xp. Ther., 26, 649-656, 1993)の方法に準拠して行った。

イソニアジドはGABA生合成酵素を阻害し、GABA神経終末におけるGABA枯渇に基づき全身性けいれんを誘発する。したがって、GABA_A受容体機能を直接的または間接的に亢進する薬物、例えばベンゾジアゼピン受容体作動薬、アロプレグナノロンなどのニューロステロイド、さらに、ニューロステロイド産生を促進するベンゾジアゼピン ω_3 受容体作動薬は、この全身性けいれんに対して拮抗作用を示すことが知られている。

試験には、5週齢のddY系雄性マウス（日本エスエルシー）を1群5匹で用いた。0.5%メチルセルロースに懸濁した本発明化合物 30 mg/kgを腹腔内投与した20分後に、イソニアジド（住友製薬）300 mg/kgを皮下投与した。マウスをプラスチック製ケージに入れ、イソニアジド投与から全身性間代性けいれん・強直性けいれんが生じるまでの時間を記録した。各化合物投与群の平均けいれん発現時間を、溶媒投与群に対する百分率（%）として計算した。

【0158】

実施例で得られた化合物について、試験例2に示す試験を行った。その結果を表2に示す。

【0159】

【表2】

化合物 (実施例番号)	けいれん発現時間(%)
18	194
96	152

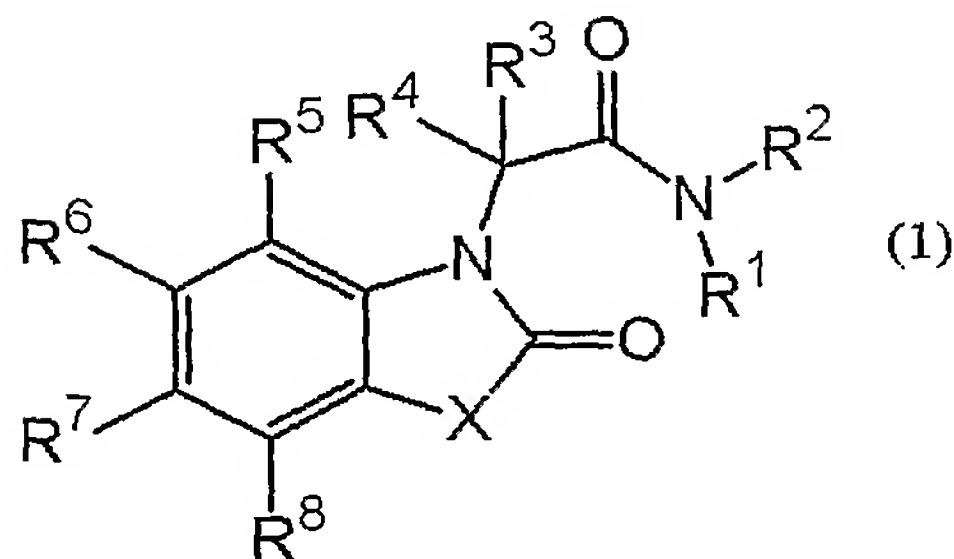
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 不安及びその関連疾患、うつ病、認知機能障害、けいれんなどの中枢性疾患の治療作用及び予防効果を示す、ベンゾジアゼピン ω_3 受容体に高い親和性を有する薬物を提供する。

【解決手段】 式(1)

【化1】



[式中、 R^1 および R^2 は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基などを表す。

R^3 および R^4 は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基などを表す。

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基などを表す。

Xは、酸素原子、硫黄原子、 NR^{10} などを表す。

(式中、 R^{10} は、水素原子、置換されてもよいアルキル基などを表す。)

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【選択図】 なし。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 0 4 5 9 7 9
受付番号	5 0 4 0 0 2 8 4 3 6 0
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 6 年 2 月 2 4 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成 16 年 2 月 23 日

特願 2 0 0 4 - 0 4 5 9 7 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 8 3 3 7 0]

1. 変更年月日
[変更理由]
住 所
氏 名

1 9 9 0 年 8 月 9 日
新規登録
大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号
住友製薬株式会社